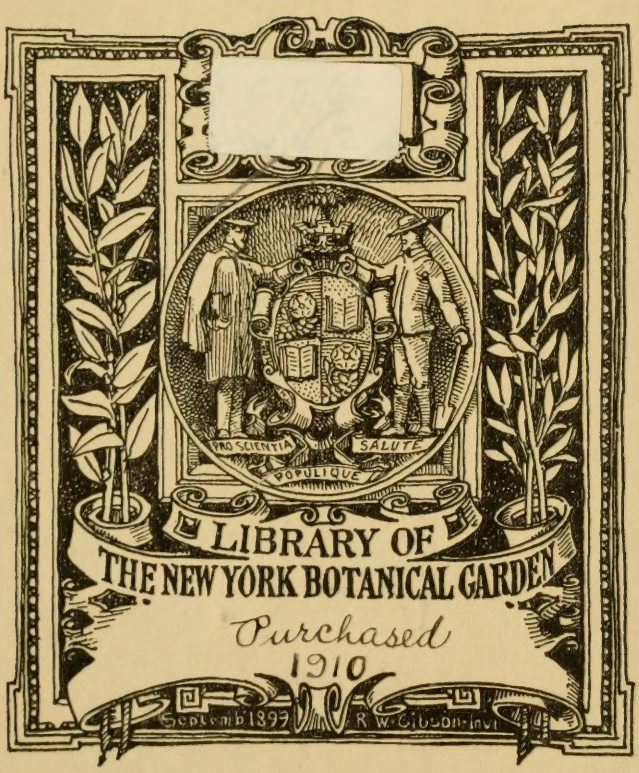

PRO SCIENTIA
SALUTE
POPULIQUE
LIBRARY OF
THE NEW YORK BOTANICAL GARDEN
Purchased
1910
September 1899
R. W. Gibson, Inv.

ARCHIV

DER

PHARMAZIE

herausgegeben

vom

Deutschen Apotheker-Verein

unter Redaktion von

E. Schmidt und H. Beckurts.

Band 248.

LIBRARY
NEW YORK
BOTANICAL
GARDEN.

BERLIN.
Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins.
1910.

XA
R4682
Bd. 248

LIBRARY
NEW YORK
BOTANICAL
GARDEN

ARCHIV

DER

PHARMAZIE

herausgegeben

vom

Deutschen Apotheker-Verein

unter Redaktion von

E. Schmidt und **H. Beckurts.**

Band 248. Heft 1.

BERLIN.
Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins.
1910.

Ausgegeben den 5. Februar 1910.

INHALT.

Seite

J. Tröger und **O. Müller,** Beiträge zur Kenntnis der Angosturaalkaloide 1

O. Tunmann, Untersuchungen über die Sekretbehälter (Drüsen) einiger Myrtaceen, speziell über ihren Entleerungsapparat . 23

A. Voß und **J. Gadamer,** Ueber Isomerien bei den vom Tetrahydroberberin abgeleiteten Ammoniumverbindungen 43

Eingegangene Beiträge.

A. Prochnow, Zur Bestimmung des Fettgehaltes in Kakao und Schokolade.

A. Heiduschka und **E. Scheller,** Zur Kenntnis des Retens.

K. Feist, Spaltung organischer Cyanhydrine durch Emulsin.

W. Autenrieth und **F. Beuttel,** Bestimmung des Phenols, der Salicylsäure und p-Oxybenzoesäure als Tribromphenolbrom.

L. Rosenthaler, Die Spaltung des Amygdalins unter dem Einfluß von Emulsin.

C. Mannich, Studien in der Reihe des Adrenalins.

Derselbe, Derivate des Isoeugenolmethyläthers.

Derselbe, Derivate des Isosafrols.

Derselbe, Derivate des 3,4 Methylendioxystyrols.

E. Meininger, Beitrag zur Kenntnis einiger Gummiarten.

H. Trunkel, Ein einfaches Verfahren zur Gewinnung größerer Mengen von Ellagsäure.

(Geschlossen den 30. I. 1910.)

Diese Zeitschrift erscheint in zwanglosen Heften (in der Regel monatlich einmal) in einem jährlichen Umfange von 40 bis 50 Bogen. Ladenpreis für den Jahrgang Mk. 12,—.

Alle Beiträge für das „Archiv" sind an die

Archiv-Redaktion

Herrn Geh. Reg.-Rat Professor Dr. *E. Schmidt* in Marburg (Hessen) oder Herrn Geh. Med.-Rat Professor Dr. *H. Beckurts* in Braunschweig, alle die Anzeigen u. s. w., überhaupt die Archiv-Verwaltung und den Wohnungswechsel betreffenden Mitteilungen an den

Deutschen Apotheker-Verein

Berlin NW. 87, Levetzowstr. 16b

einzusenden.

Anzeigen.

1/1 Seite zum Preise von M 50.—; 1/2 Seite zum Preise von M 30.—; 1/4 Seite zum Preise von M 20.—; 1/8 Seite zum Preise von M 10.—. Die Grundschrift ist Petit. Beilage-Gebühr für das Tausend der Auflage — 5000 — M 10.—. Für Beilagen, welche nicht dem Format des „Archiv" entsprechen, bleibt besondere Vereinbarung vorbehalten.

LIBRARY
NEW YORK
BOTANICAL
GARDEN.

Mitteilung aus dem pharmazeutischen Institute der Herzoglich technischen Hochschule in Braunschweig.

Von H. Beckurts.

Beiträge zur Kenntnis der Angosturaalkaloide.

Von J. Tröger und O. Müller.

(Eingegangen den 30. XI. 1909.)

Wie bereits in einer kürzeren Mitteilung[1]) erwähnt, haben wir die Alkaloide der Angosturarinde, über die schon eine Reihe von ausführlichen Publikationen von H. Beckurts[2]) und seinen Schülern vorliegen, auf ihre Abbaufähigkeit geprüft und sind hierbei zu einigen positiven Ergebnissen gelangt, die allerdings über ein orientierendes Stadium nicht hinausgekommen sind. Schwierigkeiten mancherlei Art haben uns den oxydativen Abbau, den wir mit unseren Versuchen beabsichtigten, nur in sehr unvollkommener Weise erreichen lassen. Einerseits erforderte die Auswahl einer geeigneten Oxydationsmethode großen Zeitaufwand, andererseits fehlte es uns nach Ausfindigmachen einer einigermaßen brauchbaren Oxydationsmethode durchweg an dem nötigen Ausgangsmaterial, dessen Beschaffung leider nur mit großem Aufwand von Mühe und Zeit erreichbar ist. Die Isolierung der einzelnen Angosturaalkaloide wird schließlich zu einer endlosen Kette von Krystallisationen, die besonders bei dem Hauptalkaloid, dem Kusparin, durch eine von uns durch Zufall beobachtete Dimorphie dieses Alkaloides erheblich erschwert wird. Welchen Weg wir bei unseren Versuchen einschlugen, das ist bereits kurz in der oben zitierten Mitteilung skizziert worden. Im nachstehenden sollen nähere Einzelheiten über die Aufarbeitung des Extraktes, Gewinnung und Trennung der einzelnen von uns gefundenen Alkaloide, sowie über die Abbauversuche, die wir mit Galipin und Galipidin ausführten, mitgeteilt werden. Von den beiden genannten Alkaloiden standen uns leider nur relativ geringe Mengen zur Verfügung. Wir waren deshalb bis auf weiteres gezwungen, diese Abbauversuche abzubrechen und teilen nachstehend unsere Er-

[1]) Apoth.-Ztg. 1909, No. 73.

[2]) Arch. d. Pharm. **239**, 591, **243**, 410, 570.

gebnisse mit, während die Versuche, die sich mit der Charakterisierung eines von uns in der Rinde aufgefundenen neuen Alkaloides sowie dem Abbau des Kusparins befassen, von dem einen von uns in Gemeinschaft mit H. Runne fortgeführt und erst später im Zusammenhang mit unseren früheren Ergebnissen publiziert werden.

Gewinnung und Trennung der Angosturaalkaloide.

Die zur vorliegenden Untersuchung benutzten Alkaloide wurden aus 6.9 kg Extr. Angostur. aether. Merck, der aus 150 kg Rinde hergestellt war, in folgender Weise gewonnen:

Zirka 1 kg Extrakt wurde jedesmal in etwa dem gleichen Volumen Aether gelöst und dann mit verdünnter Essigsäure (20%) so oft ausgeschüttelt, bis die untere wässerige Schicht nur noch schwach gelb gefärbt war. An Stelle der von Beckurts und Frerichs benutzten Weinsäure wurde Essigsäure gewählt, weil die essigsauren Salze in Wasser viel leichter löslich sind als die weinsauren. Der Umstand, daß sich die weinsauren Salze zum Teil fest abscheiden und hierdurch das Absetzen der wässerigen Flüssigkeit mindestens erschweren, führte zur Anwendung der Essigsäure. — Das Ausschütteln wurde in Standflaschen von 3—5 l Inhalt vorgenommen. Bei der Trennung der unteren wässerigen Schicht von der dunkelgrünen ätherischen Flüssigkeit wurde die wässerige Lösung mittels Saugpumpe in eine leere Flasche hinübergehebert. Eine Emulsionsbildung wurde durch Zusatz von Aether aufgehoben. Die abgeheberte gelbe Alkaloidsalzlösung wurde nicht, wie es früher geschehen war, zur Gewinnung der freien Basen sofort mit Ammoniak alkalisch gemacht, sondern zunächst mit konzentrierter Schwefelsäure versetzt, solange noch eine Fällung von schwer löslichen, tiefgelb gefärbten Sulfaten entstand. Hierdurch sollte von Anfang an eine Trennung der vorhandenen Alkaloide erzielt werden. Die abgeschiedenen Sulfate wurden abgesaugt, mit Wasser und dann mit Alkohol und Aether gewaschen, um anhaftenden Extrakt, der aus dem im Wasser gelösten Aether stammt, zu entfernen. Nunmehr wurden aus diesen Sulfaten durch Umsetzung mit starkem Ammoniak die freien Alkaloide isoliert. Anfangs zähflüssig und ölig, erstarrten die freien Basen bald zu einer graugelb gefärbten Masse, die oft einen Stich ins Rötliche hatte. Nachdem das bei der Umsetzung entstandene Ammonsulfat durch Aussüßen mit warmem Wasser entfernt war, wurden die wieder erstarrten Alkaloide aus Alkohol krystallisiert. Nach mehrmaligem Krystallisieren wurden ca. 140,0 g rötlich weiße Krystalle erhalten

vom Schmelzpunkt 95°. Da sich der Schmelzpunkt nach mehreren Krystallisationen nicht änderte, so wurde eine Trennung durch Ligroin versucht und teilweise erreicht. Hierbei blieb eine Base (A) ungelöst, die für sich gesammelt wurde, bei ca. 130° zu schmelzen begann und völlig erst bei ca. 170° geschmolzen war. Aus der Ligroinlösung krystallisierten prächtige weiße, sternförmig gruppierte Nadeln, aus denen nach wiederholtem Krystallisieren, zuletzt wieder unter Verwendung von Alkohol, Kusparin (Schmp. 90,5°) erhalten wurde, während andere Fraktionen tiefer und höher schmolzen.

Das Filtrat von den gelben Sulfaten schied auf Zusatz von reichlichen Mengen rauchender Salzsäure ein gelb gefärbtes Salz ab, das gesammelt wurde. Nach dem Auswaschen mit Wasser, dann mit Alkohol und Aether, wurde daraus die freie Base isoliert. Diese zeigte nach wiederholtem Umkrystallisieren durchaus keinen Schmelzpunkt, der auf die Anwesenheit von Galipidin, das nach früheren Angaben aus schwefelsaurer Lösung durch rauchende Salzsäure in Form von Salz [illegible]ällt wird, hinwies, und wurde daher mit den vorher gewonnenen Alkaloiden verarbeitet.

Das Filtrat von dem durch rauchende Salzsäure entstandenen Niederschlage wurde nunmehr mit starkem Ammoniak alkalisch gemacht, wodurch Rotfärbung der Flüssigkeit und Abscheidung eines schmierigen braunroten Körpers eintrat, der nach einigen Tagen noch zähflüssig war. Die wässerige überstehende Flüssigkeit wurde zur Gewinnung der suspendierten Alkaloide ausgeäthert, wobei pechartige schmierige Massen auftraten, die in Aether unlöslich, vielleicht ein Zersetzungsprodukt von Alkaloiden darstellen, das auf die Einwirkung der starken Säuren zurückzuführen ist. Die dunkel rotbraune Masse wurde, da sie ohne weiteres nicht zur Krystallisation zu bringen war, mit verdünnter Schwefelsäure auf dem Wasserbade erwärmt und die Lösung filtriert. Beim Erkalten des Filtrates schieden sich die Sulfate ab, zum Teil noch mit Harz durchsetzt. Zur Reinigung wurden sie mehrmals aus Wasser umkrystallisiert. Aus den zuletzt erhaltenen Sulfaten wurden die freien Basen isoliert und diese aus Alkohol krystallisiert. Sie zeigten einen Schmelzpunkt 110°, der sich beim weiteren Krystallisieren noch erhöhte. Die Ausbeute an diesem hochschmelzenden Alkaloid betrug 50,0 g. Hieraus wurden durch sorgfältige Krystallisationen Fraktionen erhalten vom Schmelzpunkt 115—115,5°, 114—115°, 112—113° und 110—112°. Das erste Produkt, in Menge 18,0 g, stellt reines Galipin dar; die anderen Fraktionen sind ebenfalls mehr oder weniger reines Galipin.

Während nun die Isolierung des Galipins bei der zur vorliegenden Untersuchung verwendeten Rinde relativ leicht gelang, stellten sich der Gewinnung größerer Mengen Kusparin ziemliche Schwierigkeiten entgegen. Anfangs konnte allerdings eine größere Menge Kusparin isoliert werden, dann aber versagte das fraktionierte Krystallisieren aus Alkohol fast vollständig, so daß nach immer wiederholtem, viele Monate Zeit in Anspruch nehmendem fraktionierten Krystallisieren eine scharfe Trennung der einzelnen Basen noch nicht erreicht war. Durch dies unvorhergesehene Verhalten des Basengemisches wurde die Arbeit unnötig erschwert und in die Länge gezogen. Diese Basengemische ließen sich aber auch nicht auf Grund der verschiedenen Löslichkeit der Sulfate zerlegen. Man hätte eine solche Trennung erwarten sollen, da sich Galipin- und Galipidinsulfat in heißem Wasser relativ leicht, Kusparinsulfat aber schwer löst.

In der Praxis versagte aber auch dieser Versuch, da immer schwer- und leichtlösliche Sulfate nebeneinander erhalten wurden, sowohl beim fraktionierten Fällen mit Natriumsulfatlösung, wie beim Aussüßen der gefällten Sulfate mit lauwarmem Wasser. Ueberhaupt zeigte die für diese Untersuchung benutzte Rinde ein wesentlich anderes Verhalten in bezug auf die in ihr enthaltenen Alkaloide als die Rinden, die zu früheren Untersuchungen benutzt wurden. Trotzdem die Trennung der einzelnen Alkaloide fast schon $^3/_4$ Jahr in Anspruch genommen hat, konnten Galipidin und Kusparidin bisher überhaupt noch nicht erhalten werden, während Galipidin nach früheren Angaben neben dem Kusparin in größter Menge vorkommt und bei früherer Rindenverarbeitung relativ leicht gefaßt wurde. Andererseits gelang es, wie schon erwähnt wurde, Galipin, das nach früheren Untersuchungen immer nur in untergeordneter Menge in dem Basengemisch anzutreffen war, in größerer Ausbeute (50,0 g) zu gewinnen.

Auffallend und für die Gewinnung des Kusparins außerordentlich erschwerend war eine bei dieser Base beobachtete Dimorphie, auf die in einer späteren Mitteilung näher eingegangen werden soll.

Das Basengemisch A, siehe oben, das in Ligroin unlöslich war, wurde in folgender Weise verarbeitet: Bei dem Versuche, das Produkt aus Alkohol zu krystallisieren, wurde beobachtet, daß grau gefärbte Anteile nur schwer in Lösung gingen. Nachdem die überstehende Flüssigkeit, die die leichter löslichen Anteile gelöst enthielt, abgegossen war, wurden die ungelösten Teile mit viel Alkohol gekocht, wobei eine hellgelbe Lösung entstand, die

grün fluoreszierte. Beim Erkalten resultierten bräunlich gefärbte Nadeln, die nach mehrmaliger Reinigung in fast weißen Nadeln vom Schmelzpunkt 233° erhalten wurden. Hier liegt ein neues Alkaloid vor. Dasselbe ist in Benzol, Ligroin, Petroläther so gut wie unlöslich, sehr schwer in heißem Alkohol löslich, mit dem eine hellgelbe Lösung entsteht, die Fluoreszenzerscheinungen aufweist. Mit Platinchlorid gibt die salzsaure Lösung ein gut krystallisiertes gelbes Platinsalz.

Aus der Flüssigkeit, die die leichter löslichen Anteile enthielt, wurden beim Eindunsten rötliche Massen gewonnen, die durch Auskochen mit Benzol getrennt wurden. Der in Benzol unlösliche Teil bestand aus der neuen Base (Schmp. 233°), die nunmehr in einer Menge von ca. 1,0 g vorliegt. Aus der Benzollösung wurde schließlich Kusparin isoliert.

Neben diesem neuen Alkaloid wurden einige Fraktionen erhalten, deren Schmelzpunkte zwischen 106—150° liegen. Die Reinigung und weitere Untersuchung derselben wird ebenfalls von anderer Seite geschehen, da es sich bei der beschriebenen Extraktverarbeitung im Grunde nur darum handelt, Ausgangsmaterialien in genügender Menge und Reinheit für die eigentliche Aufgabe, den oxydativen Abbau, zu gewinnen.

Während die Verarbeitung des essigsauren Auszuges des Extraktes Kusparin, Galipin und eine Base (Schmp. 233°) neben einigen Fraktionen vom Schmelzpunkt 106—150° geliefert hatte, gelang es, das schon von Beckurts und Frerichs nur in geringer Menge (7,0 g) isolierte Kusparein aus dem H_2SO_4-Auszug des Extraktes in größerer Menge (ca. 50,0 g) in folgender Weise zu gewinnen:

Die ätherische Lösung des Extraktes wurde, nachdem sie durch wiederholte Behandlung mit Essigsäure erschöpft war, mehrmals mit verdünnter Schwefelsäure ausgeschüttelt, bis die untere wässerige Schicht nur noch schwach gelb gefärbt war. Aus dieser gelb gefärbten Lösung wurden die freien Basen durch Ammoniak ausgefällt, wobei sie sich in Form eines dicken dunkel rotbraunen Oeles abschieden. Als nach monatelangem Stehen derbe Krystalle aufgetreten waren, die in Ligroin löslich waren, wurde die zähe Masse zweimal mit Ligroin erwärmt und ausgezogen. Die abgegossene gelbe Ligroinlösung schied beim Abkühlen auf tiefe Temperatur lange weiße, sternförmig gruppierte Nadeln ab. Aus der Mutterlauge wurden nach dem Abdestillieren eines Teiles des Lösungsmittels beim Abkühlen neue Mengen von diesen Nadeln gewonnen. Dieselben wurden gesammelt, mit kaltem Alkohol

zur Entfernung anhaftenden Oeles gewaschen und schließlich aus heißem Alkohol umkrystallisiert. Bei ungestörter Krystallisation wurden prächtige lange prismatische Nadeln erhalten, die bis 3 cm lang waren. Bei gestörter Krystallisation fielen die Nadeln bedeutend kleiner, aber auch reiner aus. (Schmp. 54—55°). Eine kleine Menge schmilzt bei 55—56°.

Da durch die Schwierigkeiten, welche die Beschaffung absolut reiner Alkaloide bei der zur Untersuchung vorliegenden Rinde bot, die eigentliche Aufgabe dieser Arbeit, d. h. der Abbau der einzelnen Basen, sehr in die Länge gezogen wurde, so ist zu diesem Zweck auch Alkaloid verwendet worden, das von früheren Arbeiten stammte. Dies gilt besonders von dem Galipidin, das leider nur in beschränktem Maße (10,0 g) zur Verfügung stand. Besonders erschwerend erwies sich der oxydative Abbau des Kusparins. Die diesbezüglichen Versuche, die über ½ Jahr erfolglos ausgeführt wurden, somit einen großen Materialverlust zur Folge hatten, gaben schließlich nach Auffindung eines geeigneten Verfahrens nur äußerst geringe Ausbeuten an verschiedenen Oxydationsprodukten.

Abbauversuche des Galipins.

Da von diesem Alkaloide, das bei früherer Rindenverarbeitung immer nur in verhältnismäßig geringer Menge erhalten worden war, eine größere Menge aus dem Basengemisch isoliert werden konnte, so wurde zunächst hiermit ein oxydativer Abbau versucht; denn monatelang beim Kusparin angestellte Oxydationsversuche hatten immer nur zu negativen oder wenig befriedigenden Ergebnissen geführt. Das zu diesen Versuchen benutzte Galipin zeigte einen Schmelzpunkt 115—115,5°.

Außerdem wurden bei diesen Versuchen auch Anteile verwendet, die ½—1° niedriger schmolzen, als die genannte Fraktion. Daß tatsächlich in dem zu den nachstehend verzeichneten Versuchen angewandten Material Galipin vorlag, bestätigen außer dem Schmelzpunkt und den intensiv gelb gefärbten Salzen dieses Alkaloids die nachstehenden Elementaranalysen:

1. 0,0917 g Substanz gaben 0,2496 g CO_2 = 74,25% C und 0,0570 g H_2O = 6,91% H.
2. 0,0906 g Substanz gaben 0,2457 g CO_2 = 73,96% C und 0,0527 g H_2O = 6,46% H.
3. 0,0881 g Substanz gaben 0,2384 g CO_2 = 73,90% C und 0,0505 g H_2O = 6,36% H.
4. 0,0806 g Substanz gaben 0,2195 g CO_2 = 74,27% C und 0,0484 g H_2O = 6,67% H.

Die Formel $C_{20}H_{21}NO_3$ verlangt:

C = 74,34%
H = 6,50%
N = 4,33%
O = 14,86%

Da das Molekulargewicht des Galipins bisher nur auf chemischem Wege ermittelt war, so wurde auch eine Kontrolle auf physikalischem Wege ausgeübt. Diese Bestimmung, bei der Benzol als Lösungsmittel angewandt wurde, lieferte bei der Gefrierpunktsbestimmung Werte, aus denen sich ein Molekulargewicht ergibt, das mit dem für die Formel $C_{20}H_{21}NO_3 = 323$ übereinstimmt:

Menge des Lösungsmittels: 17,4164 g.

	Substanzmenge	Depression	Molekulargewicht
1.	0,0384	0,037	312,4
2.	0,0812	0,079	309,8

Bei der Bestimmung der Methoxylgruppen nach Zeisel wurden drei Methoxylgruppen festgestellt. Die Bestimmung wurde in bekannter Weise mit der Modifikation ausgeführt, daß die Jodwasserstoffsäure durch Eisessig verdünnt wurde, um einer Verharzung des Alkaloids bei der Bestimmung vorzubeugen:

1. 0,1621 g Substanz gaben 0,3470 g AgJ = 13,66% CH_3.
2. 0,3200 g Substanz gaben 0,6808 g AgJ = 13,58% CH_3.

Bei Anwesenheit von 3 Methoxylgruppen werden gefordert: 13,93% CH_3.

Nachdem durch diese Bestimmung die Anwesenheit von drei Methoxylgruppen konstatiert war, mußte es von Interesse sein, durch einen oxydativen Abbau einen Einblick in die Stellung dieser Gruppen in dem Galipinmolekül zu bekommen.

Auffallend war bei den Oxydationsversuchen des Galipins, daß mit Kaliumdichromat und Schwefelsäure der Abbau relativ leicht gelang, während bei dem Kusparin bisher alle derartigen Versuche scheiterten.

Oxydation des Galipins mit Kaliumdichromat und Schwefelsäure.

1,0 g Galipin wurden in verdünnter Schwefelsäure bei Wasserbadwärme gelöst. Die entstandene gelbe Lösung wurde allmählich mit kleinen Mengen einer wässerigen Kaliumdichromatlösung bei weiterem Erwärmen auf dem Wasserbade versetzt. Beim Eintragen dieser Lösung bildet sich eine gelbrote Fällung, die aus Galipinchromat oder -dichromat besteht. Wenn der Zusatz des Kaliumdichromats zu der warmen Sulfatlösung nicht in zu großer Menge erfolgt, so tritt die gelbe Fällung nur in Form einer Suspension auf und verschwindet allmählich beim ruhigen Erwärmen des Kolbens

auf dem Wasserbade. Erfolgt der Zusatz von Kaliumdichromat zu rasch, oder wird die Emulsion zu viel geschüttelt, so scheiden sich klebrige, wahrscheinlich aus dem Chromat bestehende Massen an den Gefäßwandungen ab und können die Ausbeute an Oxydationsprodukten beträchtlich vermindern. Trotzdem eine große Reihe von Oxydationsversuchen unter Innehaltung aller möglichen Vorsichtsmaßregeln ausgeführt ist, so hat sich doch noch kein Weg ergeben, mittels dessen man die Abscheidung von solchen klebrigen unlöslichen Massen, die sich der weiteren Oxydation entziehen, vermeiden kann. Scheinbar sind es ganz nebensächliche Umstände, die eine frühere oder spätere Abscheidung solcher unlöslichen Produkte veranlassen; denn es ist zuweilen möglich, unter scheinbar denselben Versuchsbedingungen den Zusatz von Kaliumdichromat rasch nacheinander auszuführen, ohne daß klebrige Abscheidungen auftreten, während oft bei denselben Bedingungen schon beim zweiten Zusatz Neigung zur Abscheidung klebriger Produkte vorhanden ist, die den Versuch unnötig verzögern. Bei glattem Oxydationsverlauf war der Versuch meist nach 1—2 Stunden beendet, was daran zu erkennen ist, daß auf erneuten Zusatz von Kaliumdichromat eine Fällung nicht mehr entsteht. Aus einzelnen Oxydationsversuchen schien hervorzugehen, daß die Ausbeute an Oxydationsprodukten größer wurde, wenn das Alkaloid in einer reichlichen Menge Schwefelsäure gelöst war. Es ist daher, wenn eine Abscheidung von klebrigen Produkten früher als sonst eintrat, die Schwefelsäuremenge nachträglich vermehrt worden. Tritt auf vorsichtigen Zusatz von Kaliumdichromat die gelbe emulsionsartige Fällung auf, so tut man gut, dieselbe ohne Umschütteln durch bloßes Erwärmen aufzulösen und ein Schütteln höchstens vorzunehmen, wenn die Hauptmenge verschwunden ist.

Eine weitere eigentümliche Erscheinung trat beim Lösen des Galipins in verdünnter Schwefelsäure auf. Uebergießt man das Alkaloid mit dieser Säure und erwärmt auf dem Wasserbade, so beobachtet man die Abscheidung eines öligen Körpers (vermutlich eines sauren Sulfats), der auf Zusatz von Wasser leicht in Lösung geht. — War bei den Oxydationsversuchen eine größere oder geringere Abscheidung eingetreten, so wurde die Flüssigkeit nach beendeter Oxydation von dieser getrennt. Der klebrige Rückstand wurde dann beim Erwärmen mit schwefliger Säure mit grüner Farbe gelöst. Durch dieses Reagens gingen Ausscheidungen, wenn sie körnig waren, schon beim Stehen, wenn sie klebrig waren, erst nach längerem Erwärmen in Lösung. Nach Entfernung der schwefligen Säure durch Erwärmen konnte dann ein Teil des

Alkaloids, das sich in Form von schwer löslichem Chromat der Oxydation entzogen hatte, wieder gewonnen werden, indem die grüne Lösung — das Chromat war gelbbraun oder gelbrot gefärbt — nach dem Alkalisieren mit Aether ausgeschüttelt wurde.

Ist der Oxydationsversuch in der oben geschilderten Weise zu Ende geführt, so wird die abgegossene beim Erkalten sich trübende Flüssigkeit mehrmals mit Aether ausgeschüttelt, was eine Klärung der Flüssigkeit zur Folge hat. Nach Abdunsten des Lösungsmittels hinterließ die ätherische Lösung einen weißen oder gelblich weißen Rückstand, der in Natriumkarbonat ohne Rest löslich und durch konzentrierte Salzsäure wieder fällbar war, mithin eine Säure darstellte. Zur ersten Reinigung wurde dieselbe in wenig Natriumkarbonat gelöst, die filtrierte Lösung mit konzentrierter Salzsäure versetzt und die abgeschiedene, in kaltem Wasser relativ schwer lösliche Säure gesammelt und aus heißem Wasser krystallisiert. Die Schmelzpunkte der Säure, von verschiedenen Oxydationen herrührend, lagen zwischen 177—182°. Die mehrmals krystallisierte Säure sintert schließlich bei 178° und schmilzt bei 179,5°. Sie krystallisiert in netz- oder skelettartigen charakteristischen Gebilden. Durch die Elementaranalyse wurde die Säure als Veratrumsäure erkannt. Die Charakterisierung derselben bot, obgleich in ihr von Anfang an die Veratrumsäure vermutet wurde, mancherlei Schwierigkeiten. Die Analyse führte zunächst zu zwar unter sich recht gut übereinstimmenden Werten, auf die sich aber keine einfache Formel berechnen ließ. Da beim Umkrystallisieren von unzweifelhafter Veratrumsäure aus Wasser dieselben charakteristischen Skelettformen erhalten wurden, so wurde diese bezogene Säure verbrannt. Die mehrmals gefundenen, durchaus nicht unter sich übereinstimmenden Werte ließen erkennen, daß infolge der großen Flüchtigkeit dieser Säure besondere Vorsicht geboten erscheint. Erst als die Verbrennung mit größter Vorsicht und sehr stark erhitztem Kupferoxyd ausgeführt wurde, konnten in beiden Fällen übereinstimmende, auf Veratrumsäure passende Werte gefunden werden.

Die Substanz gab, bei 105° getrocknet, folgende Werte:

1. 0,0802 g Substanz gaben 0,1730 g CO_2 = 58,83% C und 0,0407 g H_2O = 5,64% H.

2. 0,0846 g Substanz gaben 0,1837 g CO_2 = 59,20% C und 0,0436 g H_2O = 5,72% H.

Veratrumsäure $C_6H_3(\overset{1}{O}CH_3)(\overset{2}{O}CH_3)\overset{4}{C}OOH$, Schmelzpunkt 179,5° erfordert:

C = 59,33%
H = 5,49%

Zur weiteren Charakterisierung wurde eine Methoxylbestimmung ausgeführt, durch welche die Anwesenheit von zwei Methoxylgruppen erkannt wurde:

0,0977 g Substanz, bei 105° getrocknet, gaben 0,2534 g AgJ = 16,56% CH_3.

Die Veratrumsäure, die 2 Methoxylgruppen enthält, fordert 16,50% CH_3.

Schließlich wurde ein Teil der Säure in das Silbersalz verwandelt. Zu diesem Zwecke wurde die Säure in Ammoniak gelöst. Nachdem durch Erwärmen das überschüssige Ammoniak entfernt war, wurde die Lösung mit Silbernitrat versetzt, wobei eine gallertartige Abscheidung des Silbersalzes eintrat, die beim Stehen krystallinisch wurde. Ein Umkrystallisieren dieses weißen Salzes aus heißem Wasser lieferte ein zwar gut krystallisiertes Salz, dessen Silbergehalt aber zu niedrig war. Aeltere Literaturangaben lehren, daß dies Silbersalz nicht ohne Zersetzung umkrystallisiert werden kann. So wurde denn das ausgefällte krystallinisch gewordene Silbersalz nach dem Trocknen bei 105° für die Analyse verwendet.

0,0676 g Ag-Salz gaben 0,0253 g Ag = 37,42% Ag.
$C_9H_9O_4$ Ag verlangt 37,37% Ag.

Es ist somit festgestellt, daß Galipin bei dieser Oxydation die Veratrumsäure liefert. Trotzdem sich ein Teil des Alkaloids in Form von Chromat der Oxydation entzogen hatte, ist die Ausbeute an dieser Säure eine befriedigende zu nennen.

Die von der Veratrumsäure durch Ausäthern befreite Flüssigkeit wurde mit Natronlauge alkalisiert und der Wasserdampfdestillation unterworfen, wobei die übergehenden Anteile in verdünnter Salzsäure aufgefangen wurden. Nach Zusatz von Platinchlorid zu dem Destillat trat keine Fällung ein. Beim Einengen dieser Lösung konnte nur eine sehr geringe Menge eines in kleinen Oktaedern krystallisierenden Platinsalzes gewonnen werden, dessen Menge zu einer Analyse leider nicht ausreichte.

Aethert man nunmehr den alkalischen Destillationsrückstand aus, so erhält man nach dem Abdunsten des ätherischen Auszuges einen öligen Rückstand, der mit Salzsäure ein gelbes Chlorhydrat lieferte, aus dem schließlich nicht in Reaktion getretenes Galipin isoliert werden konnte.

Hierdurch war erkannt worden, daß mit Wasserdämpfen flüchtige Produkte aus der alkalisch gemachten Oxydationsflüssigkeit in wesentlicher Menge nicht zu isolieren waren. Bei einer

anderen Probe wurde die ausgeätherte Oxydationsflüssigkeit nach dem Vertreiben des Aethers mit Barythydrat alkalisch gemacht. Auch hier gelang es, durch Wasserdampfdestillation nur relativ wenig flüchtiges Produkt überzutreiben, das ein tafelförmiges Platinsalz gab, das seiner geringen Menge wegen nicht umkrystallisiert werden konnte. Sein Schmelz- und Zersetzungspunkt lag bei 218,5°. Die Analyse ergab einen Wert, der sich am besten mit dem Pt-Salz $(C_3H_9NHCl)_2PtCl_4$ in Einklang bringen läßt. Eine nähere Charakterisierung des Salzes war seiner geringen Menge wegen leider unmöglich.

0,0440 g Salz, bei 105° getrocknet, gaben 0,0164 g Pt = 37,25% Pt.
Ein Pt-Salz von der Formel $(C_3H_9HCl)_2PtCl_4$ erfordert 37,05% Pt.

Wird die mit Barythydrat alkalisch gemachte Oxydationsflüssigkeit nach der Entfernung des flüchtigen Produktes filtriert, so erhält man eine sehr große Menge eines Niederschlages, der im wesentlichen aus Baryumsulfat und Chromhydroxyd besteht (Niederschlag A). Derselbe wurde wiederholt mit heißem Wasser ausgekocht und lieferte ein gelbes, schwach alkalisch reagierendes Filtrat (B), das beim Einengen prismatische Nadeln abschied. Beim weiteren Eindampfen trat die Abscheidung eines bräunlichen flockigen Körpers neben einer Salzkruste auf, die abfiltriert wurden. Dieser Rückstand, aus anorganischen Salzen bestehend, wurde in heißem Wasser gelöst, wobei ein geringer grauer Rückstand hinterblieb. Die entstandene Lösung wurde mit dem geringen bräunlichen Filtrate von dem Salzrückstand vereinigt, salzsauer gemacht, wobei schwache Trübung auftrat, und mit einem großen Ueberschuß an Alkohol versetzt. Hierdurch wurde Chlorkalium abgeschieden, das aus der dunkel gefärbten wässerig alkoholischen Lösung entfernt wurde. Beim Einengen färbte sich das Filtrat dunkelgrün, was auf die Reduktion von Chromsäure durch Alkohol zurückzuführen ist, unter Hinterlassung eines dunkelgrünen Rückstandes. Zieht man diesen mit absolutem Alkohol heiß aus, so erhält man einen grünen krystallinischen Rückstand von Chromichlorid und eine dunkelgrüne Lösung. Diese hinterließ beim wiederholten Eindunsten und Aufnehmen mit absolutem Alkohol einen Rückstand, der sich nicht glatt in Wasser löste (Abscheidung von Chromverbindungen). Beim Erwärmen mit Natriumkarbonat entstand schließlich eine Lösung, die mit Salzsäure eine geringe Fällung lieferte, welche beim Umkrystallisieren aus salzsäurehaltigem Wasser gut ausgebildete einheitliche Krystalle einer Stickstoff enthaltenden

Säure gab (Schmp. 241—247°). Vielleicht liegt hier Cinchomoronsäure vor. (?)

Der oben erwähnte Niederschlag (A), der in der Hauptsache aus Baryumsulfat und Chromhydroxyd bestehen mußte, wurde mit heißer Natriumkarbonatlösung ausgezogen, um eventuell vorhandene schwerlösliche Ba-Salze in Na-Salze überzuführen. Das gelb gefärbte Filtrat hinterließ beim Einengen einen stark gelb gefärbten Rückstand, der nach dem Trocknen wiederholt mit heißem Alkohol ausgezogen wurde. Beim Eindunsten des gelben alkoholischen Filtrates schieden sich schöne, lange, prismatische Nadeln ab, die zur Trennung von beigemengtem Natriumkarbonat wiederholt mit absolutem Alkohol behandelt wurden. Auf diese Weise gelang es schließlich, das Na-Salz einer Säure in prächtig langen Nadeln zu erhalten, dessen Analyse für das Na-Salz von Anissäure spricht:

Wasserverlust beim Trocknen bei 105°,

1. 0,1026 g Substanz verloren 0,0185 g H_2O = 18,04% H_2O.
2. 0,0869 g Substanz verloren 0,0154 g H_2O = 17,73% H_2O.

Na-Bestimmung des bei 105° getrockneten Salzes.

0,0841 g Salz gaben nach wiederholtem Abrauchen mit konzentrierter Schwefelsäure 0,0343 g Na_2SO_4 = 13,20% Na.

Verbrennung des Na-Salzes mit Bleichromat nach dem Trocknen bei 105°.

1. 0,0715 g Salz gaben 0,1437 g CO_2 = 54,81% C und 0,0247 g H_2O = 3,84% H.
2. 0,0651 g Salz gaben 0,1311 g CO_2 = 54,93% C und 0,0256 g H_2O = 4,36% H.

$C_6H_4(^1OCH_3)^4COONa$ fordert:		Gefunden:	
	1.	2.	3.
C = 55,50	54,81%	54,93%	—
H = 4,08	3,84%	4,36%	—
Na = 13,30	—	—	13,20%
Bei 2 H_2O werden gefordert: 17,15%		Im Mittel gefunden: 17,88%	

Die aus dem Na-Salz freigemachte Säure hatte einen Schmelzpunkt 186° und krystallisierte aus Wasser in langen, gelblich weißen Nadeln. Die Anissäure soll einen korr. Schmelzpunkt 184° haben.

Zieht man nunmehr den Niederschlag (A) nach dem Trocknen mit heißem Alkohol aus und dunstet diesen Auszug ein, so erhält man einen krystallinischen Rückstand. Wird dieser mehrmals mit Alkohol behandelt, und der Auszug mit alkoholischer Salz-

säure versetzt, so scheidet sich Chlornatrium ab. Das Filtrat hiervon gibt beim Eindunsten einen Rückstand, der von neuem mit absolutem Alkohol aufgenommen wurde. Beim Eindunsten dieses alkoholischen Auszuges erhielt man rotbraune Krystallnadeln, die aus heißem Wasser umkrystallisiert, weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 178° lieferten. Die Analyse derselben lieferte Werte, die mit denen der Anissäure nahezu übereinstimmen, doch konnte wegen der geringen Substanzmenge nicht entschieden werden, ob es sich hier tatsächlich um diese Säure handelt, da der Schmelzpunkt etwas niedriger liegt, als derjenige der reinen Anissäure, und ein Gemisch von unzweifelhafter Anissäure mit dem fraglichen Produkt eine Schmelzpunkterniedrigung von nur wenigen Graden zeigte:

Säure 178°, bei 105° getrocknet:

0,0841 g Substanz gaben 0,1936 g CO_2 = 62,81% C und 0,0378 g H_2O = 4,99% H.

Anissäure $C_6H_4(OCH_3)COOH$, Schmelzpunkt korr. 184°, fordert:

C = 63,17%
H = 5,26%

Es hat somit die Oxydation des drei Methoxylgruppen enthaltenden Galipins mit Kaliumdichromat und Schwefelsäure neben kleinen Mengen eines Amins und einer N-haltigen Säure (Schmp. 241—247°), Veratrumsäure und Anissäure geliefert.

Oxydation des Galipinsulfats mit Permanganat in neutraler Lösung.

5,0 g Galipin wurden mit 1,55 g konzentrierter Schwefelsäure (theoretisch erforderliche Menge zur Bildung von Galipinsulfat) und der nötigen Menge Wasser (1 l) in Lösung gebracht und mit einer Permanganatlösung, die in 500,0 g 35,0 g Kaliumpermanganat und 9,1 g konzentrierter Schwefelsäure (zur Abstumpfung des bei der Oxydation frei werdenden Alkalis erforderlich) versetzt. Um eine gleichmäßige Oxydation zu erzielen, wurde die Permanganatlösung aus einem Tropftrichter unter beständigem Umrühren mittels Turbine zu der Galipinsulfatlösung hinzugefügt. In der Kälte trat die Fällung eines violetten Niederschlages ein, in dem vermutlich das übermangansaure Salz des Galipins vorlag. Da bei Zimmertemperatur ein Verbrauch an Permanganat nicht stattfand, so wurde die Oxydation bei 40—50° ausgeführt. Das Ende der Reaktion war an dem Bestehenbleiben der roten MnO_4'-Farbe zu erkennen. — Die Oxydation erfolgte bei der genannten Temperatur ziemlich schnell. Nach Zusatz von etwa 22,0 g Permanganat (fest)

trat Kohlensäureentwickelung auf, die anfangs schwach, später etwas stärker wurde, um nach kurzer Zeit wieder zu verschwinden. Im ganzen wurden zur Oxydation von 5,0 Galipin ca. 50,0 $KMnO_4$ gebraucht.

Da die Chromatoxydation dieses Alkaloids hauptsächlich N-freie Säuren geliefert hatte, von denen sich die Veratrumsäure mit Aether ausschütteln ließ, so lag es nahe, durch Ausschütteln mit Aether auch bei der Permanganatoxydation zu dieser Säure zu kommen. Als sich die ersten Anzeichen einer Kohlensäureentwickelung einstellten, wurde deshalb eine kleine Probe nach Entfernung des Braunsteins und nach dem Ansäuern mit Aether ausgeschüttelt. Hierdurch konnte tatsächlich eine Säure isoliert werden, die höchst wahrscheinlich Veratrumsäure war. Nach etwa 4 Stunden war die Oxydation beendet. Nachdem die über dem Braunstein stehende gelbe Flüssigkeit abfiltriert war, wurde dieser nochmals mit Wasser ausgekocht, bis dies farblos ablief. Die vereinigten Filtrate wurden etwas konzentriert und die schwach sauer reagierende Flüssigkeit nach dem Erkalten ausgeäthert. Die ätherische Lösung hinterließ nach dem Verdunsten nur einen geringen gelben Rückstand, der scheinbar nur Spuren von Veratrumsäure neben braunen öligen sauren Produkten enthielt. Da die Menge der so isolierten Veratrumsäure — daß sie hier tatsächlich vorlag wird nachher bewiesen werden —, in keinem Verhältnis stand zu der sonstigen Ausbeute an dieser Säure bei der Chromatoxydation oder bei dieser Oxydation im Anfangsstadium, so scheint dies ein Beweis dafür zu sein, daß durch die fortgeführte Oxydation der größte Teil der anfangs gebildeten Veratrumsäure verbrannt wird.

Wird nun das obige ausgeätherte Filtrat vom Aether durch Erwärmen befreit und die geringe Menge der freien Säure mit Kaliumkarbonat abgestumpft, so erhält man beim Einengen einen Rückstand, der mehrmals mit heißem Alkohol ausgezogen, reichliche Mengen anorganischer Salze ungelöst ließ. Zur vollständigen Abscheidung dieser anorganischen Salze ist es nötig, den alkoholischen Auszug einzudunsten, den erhaltenen Rückstand dann mit absolutem Alkohol auszuziehen, wieder einzudampfen und dies mehrmals zu wiederholen. Auf diese Weise gelang es schließlich, zu einem rötlich braunen Rückstand zu gelangen, der weder aus Kaliumsulfat, noch aus Mangansulfat bestehen konnte und beim wiederholten Ausziehen mit heißem absoluten Alkohol nicht völlig in Lösung ging. Auf diese Weise erhält man neben dem Filtrat (a) einen in Alkohol unlöslichen Körper (b). Letzterer lieferte mit heißem salzsäurehaltigem Wasser eine rotbraun gefärbte Lösung, die beim

Stehen kurze prismatische Nadeln von dunkel rotbrauner Farbe abschied. In diesem Produkt, das in Natriumkarbonat löslich ist, liegt eine S ä u r e vor, deren anfänglicher Schmelz- und Zersetzungspunkt 239° war. Löst man diese Säure in Natriumkarbonat auf, fällt sie durch sehr vorsichtigen Zusatz von Salzsäure wieder aus und krystallisiert sie aus salzsäurehaltigem Wasser unter Zuhilfenahme von Tierkohle um, so erhält man schwach rosa gefärbte, schön ausgebildete Krystalle, deren Schmelzpunkt nunmehr bei 244—246° liegt. Die Ausbeute an dieser Säure war nur sehr gering und betrug 0.3 g. Die mit größter Sorgfalt ausgeführte Analyse lieferte Werte, die auf die Formel einer S ä u r e $C_8H_7NO_6$ stimmen.

Zur Analyse wurde die Säure bei 105° getrocknet:

1. 0,0861 g Substanz gaben 0,1419 g CO_2 = 44,93% C und 0,0288 g H_2O = 3,76% H.

2. 0,0875 g Substanz gaben 0,1437 g CO_2 = 44,78% C und 0,0287 g H_2O = 3,64% H.

3. 0.0714 g Substanz gaben über KOH bei 23° C. und 760 mm 4,3 ccm feuchten Stickstoff = 6,75% N.

Säure $C_8H_7NO_6$ fordert:

C = 45,05%
H = 3,29%
N = 6,57%

Es handelt sich hier höchstwahrscheinlich um eine Pyridindikarbonsäure. Vorläufig läßt sich nicht entscheiden, in welcher Bindung die weiteren O-Atome in dieser Säure enthalten sind. Diese Frage muß durch spätere Versuche geklärt werden.

Dampft man nun das erwähnte absolut alkoholische Filtrat (a) ein, so erhält man einen sirupösen Rückstand, dessen Lösung in heißem Wasser tief braun gefärbt ist und mit essigsaurem Kupfer eine schmutzig grüne Fällung gibt. Bei Fällung dieses Cu-Salzes ist etwaige freie Säure durch Natriumkarbonat abzustumpfen. Wird nun das gesammelte und mit Wasser nachgewaschene Cu-Salz in salzsäurehaltigem Wasser gelöst, und diese Lösung durch Schwefelwasserstoff entkupfert, so gibt das Filtrat vom Schwefelkupfer beim Eindampfen einen Rückstand, der mit wenig Natriumkarbonat in Lösung geht und auf vorsichtigen Zusatz von Säure wieder abgeschieden wird. Beim Einengen dieser sauren Flüssigkeit, in der der Niederschlag suspendiert war, auf dem Wasserbade löste sich der größte Teil der ausgefällten Säure wieder auf. Nach mehrstündigem Stehen schied die wieder erkaltete Flüssigkeit rötlich weiße Krystalle ab. D i e s e S ä u r e ist in salzsäurehaltigem Wasser in der Wärme viel leichter löslich als die stickstoff-

haltige Säure, die beim Kusparin erhalten wurde. Nach dem Umkrystallisieren aus säurehaltigem Wasser und Entfärben mit Tierkohle wurde die Säure in feinen, filzigen, weißen Nadeln (Schmp. 262—264°) erhalten. Zur Analyse wurde die N-haltige Säure bei 105° getrocknet:

0,0951 g Substanz gaben 0,2008 g CO_2 = 57,57% C und 0,0405 g H_2O = 4,73% H

Da auch hier die Menge der Säure nur sehr gering war (weniger als 0.1 g), so ist es vorläufig nicht möglich, diese Säure näher zu charakterisieren.

Das Filtrat von dem durch essigsaures Kupfer erhaltenen Niederschlage wurde weiter verarbeitet, ohne daß es indessen gelungen wäre, faßbare Produkte daraus zu isolieren.

Bei dieser Permanganatoxydation wurden also neben Spuren von Veratrumsäure eine bei 244—246° schmelzende Säure $C_8H_7NO_6$ und eine N-haltige Säure vom Schmelzpunkt 262—264° erhalten.

Abgekürzte Oxydation des Galipinsulfats mit Permanganat in neutraler Lösung.

Nachdem der im vorangehenden Teil beschriebene Oxydationsversuch, der bis zur völligen Oxydation durchgeführt wurde, ergeben hatte, daß sich im Anfangsstadium der Oxydation Veratrumsäure deutlich nachweisen ließ, aber nicht mehr oder nur in geringer Menge nach beendigter Oxydation, so wurde, um dies genauer zu untersuchen, mit der geringen Menge des noch vorhandenen Galipins ein zweiter abgekürzter Oxydationsversuch ausgeführt. Hierbei wurde wie oben oxydiert, doch wurde die Oxydation unterbrochen, als durch eine der Oxydationsflüssigkeit entnommene Probe festgestellt werden konnte, daß Galipin nach dem Alkalisieren und Ausäthern derselben in wesentlicher Menge nicht mehr vorhanden war, daß dagegen die ursprüngliche Oxydationsflüssigkeit eine Säure enthielt, die durch Aether ausgeschüttelt werden konnte. Das Auftreten dieser nachher als Veratrumsäure erkannten Säure muß die Folge einer Spaltung bezw. Oxydation sein. Es war daher anzunehmen, daß bei einem abgekürzten Oxydationsverfahren andere Abbauprodukte entstanden sein mußten, als bei einem bis zu Ende durchgeführten Oxydationsversuch. Der Versuch hat diese Annahme bestätigt. Tatsächlich konnte neben der Veratrumsäure eine bei früheren Versuchen noch nicht erhaltene N-haltige Säure gewonnen werden. Leider war auch hier die Menge dieser neuen Säure nur gering, so daß die nachstehend verzeichneten Analysen noch keinen sicheren Schluß auf die unitäre Formel ge-

statten. Jedenfalls steht aber schon jetzt fest, daß diese wohlcharakterisierte N-haltige Säure mit den bei der früheren Oxydation erhaltenen Säuren nicht identisch ist.

Zu dem abgekürzten Oxydationsversuch wurden 5,0 g Galipin benutzt und in der beim vorigen Versuch beschriebenen Weise in neutraler Sulfatlösung langsam mit Permanganat versetzt. Als nach etwa ½ Stunde eine schwache Kohlensäureentwickelung auftrat und in einer Probe nach dem Alkalisieren Galipin in wesentlicher Menge nicht mehr nachzuweisen war, wurde der Versuch unterbrochen. Die Oxydationsflüssigkeit wurde vom Braunstein abfiltriert und dieser wiederholt mit heißem Wasser ausgekocht. Die vereinigten wässerigen Auszüge, die schwach gelb gefärbt waren und Fluoreszenzerscheinungen zeigten, wurden nach dem Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure ausgeäthert. Diese ätherische Ausschüttelung lieferte nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels einen festen Rückstand neben einer geringen Menge einer scharf riechenden Flüssigkeit, in der es sich wahrscheinlich um Ameisensäure handelt. Der aus Wasser umkrystallisierte feste Rückstand lieferte eine bei 178—179° schmelzende Säure, die durch ihre skelettartige Krystallform, sowie durch die Analyse ihres Ag-Salzes als Veratrumsäure erkannt wurde:

0,1263 g Ag-Salz hinterließen 0,0472 g Ag = 37,36% Ag.
Ag-Salz von Veratrumsäure verlangt 37,37% Ag.

Aus dem Filtrate der als Veratrumsäure erkannten Krystalle schieden sich noch andere weiße Krystalle ab, die bei 175° sintern und bei 179° unter Zersetzung schmelzen, deren Menge aber für eine nähere Charakterisierung zu gering war.

Nachdem die saure Oxydationsflüssigkeit durch Aether von der Veratrumsäure und von der Säure 179° befreit war, konnte nach dem Alkalisieren und Ausäthern nur eine Spur einer basischen Verbindung gefaßt werden, die ein gelbgraues Pt-Salz gab. Hierdurch wurde also festgestellt, daß nach halbstündiger Oxydation Galipin in greifbarer Menge nicht mehr vorhanden ist. Wird die jetzt alkalische Oxydationsflüssigkeit durch Zusatz von verdünnter Schwefelsäure wieder angesäuert und auf dem Wasserbade im CO_2-Strom bis zur Trockene eingedampft, so erhält man einen mit braunen öligen organischen Substanzen durchsetzten anorganischen Salzrückstand. Zieht man diesen mit heißem Alkohol aus, so gehen die organischen Stoffe in Lösung und werden dadurch von gleichzeitig in Lösung gegangenen anorganischen Bestandteilen befreit, daß man den Abdampfrückstand des alkoholischen Auszuges schließlich mit absolutem Alkohol behandelt. Man

erhält so einen von anorganischen Substanzen freien Extrakt, der eine braune sirupöse Masse darstellt. Als diese mit wenig Wasser ausgekocht wurde, ergab sich neben einem unlöslichen Rückstand ein gefärbtes, ganz schwach alkalisch reagierendes Filtrat, aus dem durch Zusatz von nur wenig Tropfen verdünnter Salzsäure eine in prismatischen Nadeln krystallisierende Säure vom Schmelzpunkt 184° erhalten wurde. Eine weitere Menge der gleichen Säure wurde gewonnen, als der in Wasser unlösliche Teil des Rückstandes mit verdünnter Natriumkarbonatlösung ausgezogen, und dieser Auszug mit verdünnter Salzsäure vorsichtig angesäuert wurde, wobei eine weiße Fällung auftrat, deren Schmelzpunkt bei 184° lag. Der bei dem Ausziehen mit Natriumkarbonat verbleibende Rückstand gab aus wenig verdünntem Alkohol krystallisiert, rötlich weiße, sternförmig angeordnete, bei 183° schmelzende Nadeln, die ebenfalls nach der Reinigung als Säure charakterisiert wurden. Die vereinigten Säuren (Schmp. 184°) wurden unter Anwendung von Tierkohle aus Wasser umkrystallisiert. So erhielt man schließlich gelblich weiße, prismatische Nadeln, die bei 191.5° schmolzen. Nachstehend sind die Analysen dieser als N-haltig erkannten Säure verzeichnet:

1. 0,0667 g Substanz gaben 0,1574 g CO_2 = 64,39% C und 0,0288 g H_2O = 4,80% H.

2. 0,0572 g Substanz gaben 0,1347 g CO_2 = 64,21% C und 0,0232 g H_2O = 4,51% H.

Da die Menge dieser Säure infolge einer zuerst ausgeführten verunglückten Elementaranalyse für eine Stickstoffbestimmung nicht mehr ausreichte, so mußte leider für diese Bestimmung die Säure Schmelzpunkt 183° zusammen mit einer weiteren Säure, Schmelzpunkt 190°, die aus dem Braunstein durch Ausziehen mit Natriumkarbonat isoliert werden konnte, benutzt werden. Diese beiden Säuren gaben nach dem gemeinsamen Umkrystallisieren aus Wasser eine Säure, die bei 193—194° unter Zersetzung schmolz. Von dieser Säure wurde eine Stickstoffbestimmung ausgeführt:

0,0640 g Substanz gaben über KOH bei 20° C. und 740 mm 4,8 ccm feuchten Stickstoff = 8,31% N.

Aus den gefundenen Werten läßt sich keine einfache Formel berechnen. Gegen die Annahme, daß in beiden analysierten Säuren dasselbe chemische Individuum vorliegt, spricht allerdings der Zersetzungspunkt der zuletzt analysierten Säure. Jedenfalls kann die definitive Zusammensetzung dieser Säuren erst ermittelt werden, wenn weitere Mengen Galipin zur Verfügung stehen werden.

Zur Isolierung der bei 190° schmelzenden Säure aus dem Braunstein wurde letzterer mit Natriumkarbonat ausgezogen. Wird dieser Auszug nach dem Ansäuern mit wenig Salzsäure auf dem Wasserbade eingedunstet, so erhält man einen Rückstand, aus dem die organischen Bestandteile durch Ausziehen mit Alkohol gewonnen wurden, wie es mehrfach beschrieben ist. Auf diese Weise kam man schließlich zu einem Extrakt, aus dem durch Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol die bei 190° schmelzende Säure in Form schwach bräunlich gefärbter Krystallnadeln erhalten wurde.

Schließlich wurde noch eine Oxydation ausgeführt, bei der nur 2,0 g Galipin zur Verfügung standen. Nach 10 Minuten war das Alkaloid schon nicht mehr nachzuweisen. Beim Ausäthern der angesäuerten Oxydationsflüssigkeit wurde Veratrumsäure gefunden neben einer anderen Säure vom Schmelzpunkt 165—166°, die in prächtigen, weißen, glänzenden Nadeln, allerdings nur in geringer Menge erhalten wurde.

Beim Ausziehen des Braunsteins mit Alkohol wurde eine Säure isoliert, die in goldgelben Krystallnadeln vom Schmelzpunkt 188—189° gewonnen wurde.

Der Natriumkarbonatauszug des Braunsteins ergab eine Säure, die in glänzenden hellgelben Blättchen vom Schmelzpunkt 189,5° erhalten wurde, und die wohl mit der vorigen identisch sein wird. Die Ausbeute an dieser Säure ist eine recht gute, wie denn überhaupt diese verkürzte Oxydation gezeigt hat, daß die Produkte sich in besserer Ausbeute und weit einfacher gewinnen lassen, als es der Fall war bei der völligen Oxydation.

Das drei Methoxylgruppen enthaltende Galipin hat bei dem oxydativen Abbau bisher folgende Abbauprodukte ergeben:

Bei der Chromatoxydation wurden neben einer noch nicht näher charakterisierten Base C_3H_9N eine Säure Schmelzpunkt 241—247°, ferner Veratrumsäure und Anissäure gefunden.

Bei der bis zu Ende durchgeführten Permanganatoxydation wurden neben wenig Veratrumsäure eine Säure $C_8H_7NO_6$, Schmelzpunkt 244—246°, sowie eine Säure, Schmelzpunkt 262—264° erhalten.

Die abgekürzte Permanganatoxydation ergab Veratrumsäure, eine noch nicht genau erforschte Säure, Schmelzpunkt 191,5° und vielleicht eine hiervon verschiedene Säure, Zersetzungspunkt 193—194°. Die letzte und kürzeste Oxydation ergab endlich neben Veratrumsäure eine Säure 165—166°, und eine solche vom Schmelzpunkt 188—189,5°.

Abbauversuche des Galipidins.

Die mit dem Galipidin ausgeführten Abbauversuche sind leider wegen des unzureichenden Materials (10,0 standen im ganzen von früheren Untersuchungen her zur Verfügung) noch nicht zum Abschluß gekommen. Sie erstrecken sich vorläufig nur auf die Oxydation mit Kaliumdichromat und Schwefelsäure, wobei faßbare Produkte, ähnlich wie beim Galipin, leicht isoliert werden können.

Nachdem, wie in einer späteren Mitteilung beschrieben werden wird, ein erster im Reagenzglas ausgeführter Oxydationsversuch mit Kaliumdichromat und Schwefelsäure beim Kusparin ein faßbares Produkt in krystallinischer Form, allerdings nur in geringer Menge geliefert hatte, und alle weiteren im größeren Maßstabe unter allen möglichen Vorsichtsmaßregeln analog ausgeführten Oxydationsversuche immer unbefriedigend ausgefallen waren, wurden mit der geringen Galipidinmenge, die zur Verfügung stand, Oxydationsversuche ausgeführt, die sofort zu positiven Ergebnissen führten. Es sind mit dem knappen Material viele Versuchsreihen unter wechselnden Bedingungen ausgeführt worden, ohne daß es hierbei gelang, ein Festsetzen von Chromatabscheidungen an den Gefäßwandungen gänzlich zu vermeiden. Es wurde bei diesen Versuchen mit wechselnden Mengen von Schwefelsäure und Kaliumdichromat gearbeitet, ohne daß hierbei die einigermaßen zufriedenstellende Ausbeute an Oxydationsprodukt wesentlich erhöht werden konnte. Die Versuche ließen allerdings die Vermutung aufkommen, daß die Oxydation um so glatter vor sich ging, je länger die Galipidinsulfatlösung vor dem Zusatz von Kaliumdichromat erwärmt war, was eventuell für eine der Oxydation vorangehende Spaltung des Moleküls, hervorgerufen durch die Einwirkung der Schwefelsäure, sprechen könnte. Indessen konnte diese Frage aus Mangel an Material nicht aufgeklärt werden. — Bei einer großen Zahl von Versuchen, die in der nachstehend beschriebenen Weise ausgeführt wurden, gelang es in jedem Falle, ein gut charakterisiertes Säureprodukt zu gewinnen, dessen Schmelzpunkt bei den einzelnen Versuchen zwischen 163—177° lag.

Zur Gewinnung dieses Produktes wurde 1,0 g Galipidin in 40—50 ccm verdünnter Schwefelsäure auf dem Wasserbade gelöst. Beim allmählichen Zusatz von Kaliumdichromatlösung entstand jedesmal eine gelbe Fällung, von Chromat herrührend, die anfangs schnell unter gleichzeitiger Reduktion der Chromsäure verschwand, während später, ähnlich wie beim Galipin, gelbbraune klebrige Abscheidungen an den Gefäßwandungen auftraten, die erst beim längeren Erwärmen und nach öfterem Schütteln zum Verschwinden

gebracht wurden. Der Zusatz von Kaliumdichromat fand solange statt, bis bei Wasserbadwärme schließlich keine Fällung mehr eintrat. Dies war der Fall nach Ablauf von etwa 20 Stunden und nach Verbrauch von ca. 2,5 g festen Kaliumdichromat. Aethert man nach dem Erkalten die saure Flüssigkeit aus, so hinterläßt die ätherische Lösung nach dem Abdunsten des Aethers eine krystallinische Säure, zeigt aber gleichzeitig einen stechenden Geruch, der von Ameisensäure herrührt. Die geringe Menge der Ameisensäure wurde abgegossen und konnte mit Quecksilberchlorid und Silbernitrat identifiziert werden. Der feste Rückstand wurde aus reinem Wasser umkrystallisiert und lieferte schwach gelblich weiße Nadeln, deren Schmelzpunkte, wie oben erwähnt, bei den einzelnen Versuchen mehr oder weniger schwankten. Durch wiederholtes Umkrystallisieren der als N-frei erkannten Säure aus siedendem Wasser wurden schließlich gelblich weiße Blättchen vom Schmelzpunkt 180—182° erhalten. Die bei 105° getrocknete Säure lieferte bei der Analyse folgende Werte:

1. 0,1049 g Substanz gaben 0,2318 g CO_2 = 60,27% C und 0,0525 g H_2O = 5,56% H.
2. 0,1130 g Substanz gaben 0,2492 g CO_2 = 60,12% C und 0,0501 g H_2O = 4,93% H.
3. 0,0901 g Substanz gaben 0,1982 g CO_2 = 60,00% C und 0,0429 g H_2O = 5,29% H.

Im Mittel wurden erhalten:

C = 60,15%
H = 5,28%

Diese Analysenwerte gestatten nicht eine unitäre Formel für die isolierte Säure aufzustellen; doch haben neuere Krystallisierversuche ergeben, daß es sich bei der analysierten Substanz, die meist in sternförmig gruppierten Nadeln oder Prismen aus Wasser erhalten wird, nicht um eine einheitliche aromatische Säure handelt, da in einzelnen Krystallisationen die charakteristische Skelettform der Veratrumsäure, die aber nicht den Hauptbestandteil ausmacht, hat erkannt werden können. Der bei der Analyse gefundene C-Gehalt, der höher ausfiel als der Wert für Veratrumsäure es verlangt, spricht wohl für eine Säure mit niederem Molekulargewicht als Veratrumsäure und weist mit einiger Sicherheit darauf hin, daß neben der Veratrumsäure in dem analysierten Produkt eine noch nicht isolierte Säure vorliegt. Hierfür scheinen auch die Schwankungen bei den Schmelzpunkten zu sprechen, die die einmalig krystallisierten Produkte aufwiesen. (163—177°!) Da die Galipidinmenge nur eine sehr beschränkte, die hieraus isolierte

Säure (ca. 1,0 g) größtenteils für Elementaranalysen verbraucht war, so war es nicht möglich, bei dem noch vorhandenen Rest der Säure eine Trennung in die beiden Komponenten vorzunehmen.

Wird die nun ausgeätherte saure Flüssigkeit mit so viel Natronlauge versetzt, daß das ausgeschiedene Chromhydroxyd als Chromit wieder in Lösung geht, und dann ausgeäthert, so liefert die ätherische Lösung einen Rückstand, der eine stark nach Pyridin riechende Flüssigkeit darstellt. Diese gibt mit Salzsäure und Platinchlorid ein gallertartiges Platinsalz. — Als die nach Pyridin riechende Flüssigkeit mit Salzsäure versetzt wurde, entstand ein gelber fester Niederschlag, der aus Wasser in Form gelber feiner Nädelchen erhalten werden konnte. In diesem liegt das Chlorhydrat einer Base vor, die, durch Ammoniak frei gemacht, aus Ligroin in schönen, bei 138° schmelzenden Prismen erhalten werden konnte, die gelblich weiß gefärbt sind. Da diese Base nur in geringer Menge vorlag, so konnte sie nicht analysiert werden. Beim Liegen am Licht nahm sie eine intensiv gelbe Färbung an.

Das Filtrat von dem Chlorhydrat dieser bei 138° schmelzenden Base wurde nach dem Alkalisieren mit Wasserdämpfen destilliert. Das Destillat wurde in Salzsäure aufgefangen und mit Platinchlorid versetzt. Erst beim Eindunsten gelang es, ein in schönen braunen Prismen krystallisierendes Platinsalz, allerdings nur in sehr geringer Menge zu isolieren, dessen Zusammensetzung ebenfalls nicht ermittelt werden konnte. Als der von der Wasserdampfdestillation herrührende Destillationsrückstand ausgeäthert wurde, konnte ein Oel gewonnen werden, aus dem sich ein Pt-Salz gewinnen ließ, das indessen bei der Reinigung verloren ging.

In der ursprünglichen sauren Oxydationsflüssigkeit sind, wie oben hervorgehoben wurde, stets mehr oder weniger braune Rückstände enthalten, in denen es sich vermutlich um verunreinigtes Chromat des Galipidins, das sich in dieser Form der Reaktion entzogen hatte, handeln dürfte.

Die weitere Verarbeitung der Oxydationsflüssigkeit, aus der das Säureprodukt (180—182°), die Base (138°) und die nach Pyridin riechende Flüssigkeit entfernt waren, hat vorläufig zu faßbaren Produkten nicht geführt.

Die Chromatoxydation des Galipidins hat somit als Resultat ein Gemisch von zwei aromatischen Säuren, deren eine die Veratrumsäure sein dürfte, eine bei 138° schmelzende Base, sowie eine stark nach Pyridin riechende Flüssigkeit und Ameisensäure ergeben.

Untersuchungen über die Sekretbehälter (Drüsen einiger Myrtaceen, speziell über ihren Entleerungsapparat.

Von O. Tunmann, Bern.

(Eingegangen den 7. XII. 1909.)

Gelegentlich einer anatomischen Untersuchung der Blätter von *Eugenia apiculata* DC., die in Chile unter der Bezeichnung „Arrayan" schon lange als Arzneimittel im Gebrauch sind und neuerdings auch bei uns eingeführt werden, wurden die schizogenen Sekretbehälter dieser Droge näher geprüft und besonders die Deckzellen derselben eingehend berücksichtigt. Da bei Anwendung von Quellungsreagentien auf intakte Sekretbehälter stärkerer Präparate eine teilweise, mehr oder minder starke Entleerung des zähflüssigen Sekretes unter ganz bestimmten Erscheinungen stattfand, so war man berechtigt, den Behältern von *E. apiculata* einen funktionsfähigen Entleerungsapparat zuzuschreiben[1]). Um diese Befunde zu stützen, und da sich zu derartigen Untersuchungen Drogen bekanntlich sehr schlecht eignen, weil nur das Experiment an der lebenden Pflanze uns einen sicheren Aufschluß geben kann, wurde beschlossen, die im Botanischen Garten in Bern kultivierten Arten der Gattung *Eugenia* eingehender auf die Entleerungsvorrichtungen ihrer Sekreträume zu prüfen. Außerdem wurde *Pimenta officinalis* Berg (lebendes Material) und *Eugenia caryophyllata* Thunberg (Droge) untersucht. Die in Rede stehenden schizogenen Sekreträume, die Haberlandt als „innere Drüsen" bezeichnet, mögen der Einfachheit halber im folgenden kurzweg als „Drüsen" bezeichnet werden.

Bei einer Anzahl Pflanzen zeichnen sich die über den Drüsen in der Epidermis liegenden Zellen durch einen abweichenden Bau von den gewöhnlichen Epidermiszellen aus. Rauter faßte diese Zellen als „Deckel der Drüse" zusammen und von Höhnel nannte sie „Deckzellen". Auch Tschirch erwähnt sie wiederholt. Ueber die Aufgabe der Deckzellen blieb man jedoch völlig

[1]) Tunmann, Anatomische Untersuchungen der *Folia Eugeniae apiculatae* mit besonderer Berücksichtigung der Sekretbehälter und der Trichome. Pharm. Zentralh. 1909, S. 886—895.

im unklaren und begnügte sich mit einer kurzen Angabe ihrer Gestalt, bis Haberlandt[1]) in einer grundlegenden Arbeit zeigte, daß der abweichende Bau der Deckzellen mit der Entleerung des Sekretes zusammenhängt. Biegt man Rutaceenblätter oder schüttelt dieselben kräftig, dann erweist sich das betreffende Blatt bei Lupenbetrachtung mit kleinen Oeltröpfchen bedeckt. Es findet eine Entleerung des Sekretes statt, und zwar mit Hilfe eines Apparates, den Haberlandt „Entleerungsapparat" genannt hat. Die Deckzellen bilden den passiven, die Drüsenwand den aktiven Teil des Apparates. Die Deckzellen haben in ihren gemeinsamen Wänden, den Spaltwänden, eine vorzugsweise aus Pektinstoffen bestehende Schicht, in der durch den Druck der Drüsenwand, der beim Biegen der Blätter oder durch andere äußere Einflüsse noch gesteigert wird, die Ausführungsspalte entsteht. Ein solcher Apparat fand sich bei *Ruta graveolens*, *Boenninghausenia albiflora* Rchb., *Dictamnus albus* L., *Eriostemon myoporoides* DC., *Agathosma pubescens* Willd., *Pilocarpus pennatifolius* Lem., *Skimmia japonica* Thbg., *Amyris maritima* Jacq. und *Citrus Aurantium* L. Demnach dürfte sich die Einrichtung bei den meisten Rutaceen finden, bei denen der Drüsenraum allerdings direkt an die Deckzellen grenzt, die Entleerung auf eine immerhin leichte Weise erfolgen kann.

Aber auch bei *Myrtus communis*, wo sich unter den Deckzellen noch Sezernierungszellen finden, stellte dieser Forscher experimentell eine Entleerung des Sekretes fest. In diesem nicht näher studierten Falle werden die Außen- und Innenwände der Deckzellen zerrissen.

Es liegt auf der Hand, daß, nachdem mit dieser Arbeit der Weg gewiesen war, weitere Aufklärungen folgen mußten, und Porsch[2]) fand und studierte den Entleerungsapparat bei *Eucalyptus globulus* Lab. und *E. pulverulenta* Sims. Hier werden Innen- und Außenwände, einer oder beider Deckzellen, die eine zarte Kutikula aufweisen, an histologisch präformierten Rißstellen durchrissen, das Sekret gelangt durch den Riß nach außen. Ein Spalt fehlt. Die Trennungswand ist S-förmig gekrümmt und fungiert als Stützmembran. Einen ähnlichen Apparat fand

[1]) Haberlandt, Ueber den Entleerungsapparat der inneren Drüsen einiger Rutaceen. Sitzgber. d. Wien. Akad. 1898, Bd. CVII, Abt. I, Dez. 1898.

[2]) O. Porsch, Ueber einen neuen Entleerungsapparat innerer Drüsen, Oesterr. bot. Ztschr. 1903, S. 265. — Autoreferat in: Bot. Centralbl. 1904, XCV, S. 551

schließlich Guttenberg[1]) bei den Drüsen von *Myrtus italica* Mill. Auch die von Detto[2]) beschriebenen Vorrichtungen bei den *Dictamnus*drüsen können hierher gerechnet werden. Diesen Drüsen sitzt ein Haar auf, das bereits bei leiser Berührung abbricht, worauf die Entleerung erfolgt[3]). Wir sehen, daß wir bis jetzt drei Arten der Entleerung kennen, durch vorgebildete Spalten, durch Zerreißen der Zellwände und durch Abbrechen von Haaren.

Einen äußerst vollkommenen Entleerungsapparat besitzt nun **Pimenta officinalis** Berg. Wenn man ein Pimentblatt biegt, so sieht man bei Lupenbetrachtung, daß sich die ganze konvexe Biegungsfläche mit feinen Oeltröpfchen bedeckt. Es findet ein Austritt des Sekretes statt. Da einige Knospen zur Verfügung standen, die Untersuchungen sich auch nicht lediglich auf den Entleerungsapparat beschränken sollten, so wurden zunächst die Knospen untersucht.

Der Querschnitt einer kleinen Knospe (von 0,7 mm Durchmesser und 1,4 mm Höhe) zeigt uns im Zentrum in der Regel zwei fast gar nicht eingerollte Blattanlagen, die von einer verschiedenen Anzahl Knospenblätter (Deckschuppen) eingehüllt sind. Alle Blätter tragen die für Piment, auch für die Pimentfrüchte, charakteristischen, mit einer Doppelmembran versehenen Haare, die vor kurzem erst von Solereder[4]) eingehend beschrieben wurden. Der Raum zwischen den einzelnen Deckschuppen ist mehr oder weniger mit einer zähflüssigen öligen Masse verklebt, in der hier und da Schleimblasen auftreten. Die verklebenden Harzmassen erwecken den Eindruck, als ob Drüsenflächen vorlägen, wie wir sie bei den Pappelknospen ausgebildet finden. Dieses ist aber nicht der Fall, die Epidermiszellen sind völlig normal entwickelt. Anderseits war es möglich, daß die Harzmassen erst beim Schneiden aus den durchschnittenen Drüsen zwischen die Blättchen gelangt sind. Wenn man jedoch die Blättchen in toto sorgfältig frei präpariert, dann zeigt eine Flächenbetrachtung, daß sie auf

---

[1]) Guttenberg, Immergrüne Laubblätter der Mediterranflora, Engler's Bot. Jahrb. 1907, S. 432.

[2]) C. Detto, Flora 1903.

[3]) Hierbei sei auf ähnliche Verhältnisse bei *Pilocarpus pennatifolius* Lem. hingewiesen. Bei den dunkelroten Blumenblättern haben einige Drüsen keinen Entleerungsapparat. Dafür sitzt dem Deckel eine Hautdrüse auf, die leicht abfällt, wobei das Sekret durch die entstandene Oeffnung ejakuliert wird.

[4]) Solereder, Deckhaare der Pimentfrüchte und der Myrtaceen überhaupt. Arch. d. Pharm. 1907, S. 410.

der Innen- und Außenseite an einigen Stellen, vornehmlich nach der Blattspitze zu, mit Sekretmassen bedeckt sind, die meist über den Drüsen liegen, und ein vorsichtiges Aufhellen der ganzen Blätter mit schwacher Chloralhydratlösung gibt weiter an, daß die Drüsen in jeder Weise intakt sind. Es muß demnach schon in der lebenden Knospe durch Einflüsse äußerer Natur, die möglicherweise durch innere Ursachen (Wachstumsvorgänge) unterstützt werden, eine mehr oder minder große Entleerung des Sekretes stattgefunden haben. In den Blattanlagen treffen wir zu dieser Zeit nur auf der Außenseite (Unterseite) im Nervenparenchym einige in Ausbildung begriffene Drüsen an.

Der Querschnitt einer Deckschuppe lehrt, daß die Drüsen sich überwiegend auf der Außenseite des Blattes finden. Sie sind relativ großlumig, dringen bis in die Nähe der inneren Epidermis vor und durchsetzen, vorzüglich an den Blatträndern, das gesamte Mesophyll, so daß sie beiderseits der Epidermis angrenzen. Auf einem Querschnitt finden wir 5—12, auf den Längsschnitt 8—14 Drüsen. Sie sind stets von nur einer Zelllage, der Epidermis, bedeckt. Die beiden epidermalen Deckzellen sind spaltenförmig angeordnet und bilden mit den darunter liegenden beiden Sezernierungszellen den Drüsendeckel, der uns noch eingehend beschäftigen wird.

Die äußeren Deckschuppen bilden an ihrer Außenseite einen mehrreihigen Kork und da ist es beachtenswert, daß die Drüsen in den Kork hineingelangen. In den epidermalen Deckzellen findet keine Korkbildung statt, der Zusammenhang der Drüse mit dem Deckel wird nicht gestört. Da, wie wir sehen werden, an älteren Blättern und an den kurzen Blattstielen die Drüsen das Bestreben haben, tiefer in das Gewebe einzudringen, so deutet hier das gegensätzliche Verhalten darauf hin, daß die Entleerung möglichst erleichtert werden soll. Bei dem Wachstum der jungen Blattanlagen wird auf die Deckschuppen ein Druck ausgeübt, sie werden mehr oder minder stark gekrümmt, wodurch die Entleerung wesentlich gefördert werden dürfte. Hierzu kommt noch, daß die Sekretion in den Knospen relativ groß ist und auch der Druck den die in Ausbildung begriffenen Gewebe auf die Drüsen ausüben ein hoher sein muß, so daß es nur unbedeutender äußerer Eingriffe bedarf, um eine Entleerung herbeizuführen.

Man wird nach dem Gesagten den Drüsen in den Deckblättern der Knospe eine ähnliche Aufgabe zuschreiben können, wie den Kolleteren, worauf ich bereits früher bei *Ginkgo biloba* hinwies[1].

[1]) Ztschr. des Allg. österr. Apoth-Ver. 1905.

Die Entwickelungsgeschichte der Drüsen ließ sich an dem vorliegenden Material nicht genügend weit zurückverfolgen. Nach van Tieghem entstehen die Drüsen der Myrtaceen stets im Grundgewebe. Das jüngste Stadium, das sich in den noch eingeschlossenen Blättern auffinden ließ, in denen nur das Bündel des Hauptnerven gebildet war, zeigte zwei Epidermiszellen, die durch gerade Außenwände auffielen (Deckzellen) und etwas niedriger als die normalen Epidermiszellen waren. Darunter befand sich ein kleiner von vier Sezernierungszellen begrenzter Sekretraum, der bereits dicht mit einer alkohollöslichen Substanz erfüllt und sicher schizogen entstanden ist, und nicht, wie noch Niedenzu angibt, lysigen (Fig. 4). Die Deckzellen führen homogenes Plasma, während die Epidermiszellen Gerbstoffreaktion geben. Die vier Sezernierungszellen reagieren auf Plasma und phloroglucidische Stoffe und sind chlorophyllarm.

Am gleichen Blättchen fand sich das folgende Stadium: Der Drüsenraum hat an Weite, die Deckzellen haben an Umfang zugenommen. Letztere zeigen nun in Flächenansicht in ihrer gemeinsamen Seitenwand (Haberlandt, Trennungs- oder Spaltwand) eine stark lichtbrechende Verdickung, die wir als „Kanal" bezeichnen wollen und in der ein feiner „Spalt" zu erkennen ist.

Im dritten Stadium haben sich auf der Unterseite des Blattes Luftspalten gebildet. Diese unterscheiden sich wesentlich von den Deckzellen der Drüsen. Die Epidermiszellen greifen etwas über die Schließzellen, die bereits mit einer Länge von 17 μ ihre endgültige Größe erreicht haben, hinweg und lassen einen meist 12 μ langen und 2 μ breiten Luftspalt frei. Die Deckzellen der Drüsen haben einen weit größeren, oft rechteckigen Umriß. Der Kanal ist, wie Querschnitte zeigen, nicht von gleichem Durchmesser, reicht aber bis zur Trennungswand der zum Deckel gehörenden beiden oberen Sezernierungszellen, die gewöhnlich in annähernd gleicher Richtung verläuft, wie die Trennungswand der epidermalen Deckzellen (Fig. 4). Der stark lichtbrechende Kanal ruft bei Flächenbetrachtung den Eindruck einer weiten Spaltöffnung hervor, deren Vor- und Hinterhof bis auf einen feinen Spalt mit einer glänzenden Substanz ausgefüllt ist. Doch ist zu beachten, daß hier noch die epidermalen Deckzellen direkt an die Drüsenwand grenzen (Fig. 1).

Biegt man ein solches der Knospe entnommenes Blatt nur gelinde, dann sind mit Hilfe der Lupe die zahlreichen ausgetretenen Oeltropfen leicht bemerkbar und Flächenschnitte zeigen auf den Deckzellen die ejakulierten Oeltropfen: auf dem Kanal sind Oel-

tropfen höchst selten, da er etwas hervorragt und die Tropfen daher abfließen, der Spalt ist nur wenig erweitert. Eine gesprengte oder zerrissene Membran ist nirgends wahrnehmbar.

Wir wollen nun auf den Entleerungsapparat der entwickelten Blätter eingehen, der sich von dem eben besprochenen in der Hauptsache dadurch unterscheidet, daß die epidermalen Deckzellen tangentiale Teilungen eingehen, wodurch der eigentliche Deckel in der Regel drei, seltener vier Zelllagen hoch wird. Das Lumen der Drüse wird derart 80—100 μ vom Niveau der Epidermis entfernt (Fig. 5); trotzdem bleibt der Entleerungsapparat funktionsfähig und stellt somit den vollkommensten Apparat dar, den wir bis jetzt im Pflanzenreiche kennen.

Betrachten wir zunächst Flächenschnitte, dann fallen die übereinanderliegenden Deckzellen garnicht oder doch nur wenig auf, da sie annähernd gleichen Umfang besitzen, ihre Rückenwände überdies recht zart sind. Erst bei genauerer Betrachtung sehen wir, daß die Trennungswände der einzelnen Zellpaare nicht völlig parallel gerichtet sind, und daß der Kanal nicht in gleicher Stärke zur Drüse hinzieht, sondern „korkzieherartig" gebaut ist. Die Verhältnisse treten bei verschieden hoher Einstellung des Präparates deutlich hervor, besonders wenn man zarte Flächenschnitte von innen betrachtet. Wir erkennen dann leicht den verschiedenen Umriß des Kanals und die abweichende Richtung der Trennungswände. In Fig. 7 sind die Verhältnisse an ein- und demselben Kanal dargestellt. Der Kanal mündet auch nach erfolgter Tangentialteilung des Deckels stets in die Trennungswand der oberen Sezernierungszellen. Im allgemeinen liegt der Kanal so, daß ihn die Mittellamelle der Trennungswand halbiert (Fig. 1). Doch kommt es hin und wieder vor (Blattstiel), daß die Trennungswand S-förmig verläuft und der Kanal der obersten Trennungswand an einer Seite anliegt, die folgenden Trennungswände pflegen normal zu sein (Fig. 8). Auf dem Blattquerschnitt liefert uns der Kanal selbstverständlich verschiedene Bilder, je nachdem der Schnitt ihn mehr tangential, mehr quer oder gerade in der Mitte trifft. Fig. 10 zeigt einen tangentialen Querschnitt des Deckels ohne den Kanal. Der Spalt des Kanales ist bei geschlossenen Drüsen nur durch eine weniger lichtbrechende zentrale Zone angedeutet, bei geöffneten und entleerten Drüsen aber deutlich sichtbar.

Das oberste Deckzellpaar hat eine nur wenig verdünnte Kutikula, unter der die sonst vorhandenen Kutikularschichten fehlen. An die Kutikula grenzt eine zarte Wand, die sich mit Safranin und mit Methylenblau nur schlecht färbt, den Farbstoff

leicht beim Auswaschen abgibt, übrigens keine charakteristischen Pektinfärbungen gibt, so mit Safranin nur schwach rot, aber nicht strohgelb wird. Chlorzinkjod und Jodschwefelsäure geben undeutliche Reaktionen, in Schwefelsäure und in Chromsäure löst sie sich leicht. Die Wand besteht wohl überwiegend aus Zellulose. Die gleichfalls recht dünnen und straff ausgespannten Tangentialwände der folgenden Deckzellen zeigen reine Zellulosereaktion. Die zellulosehaltigen Rückenwände des obersten Deckzellpaares sind ungemein zart, ihnen fehlt die für die Epidermiszellen der Pimentblätter charakteristische Tüpfelung und auch die in die Seitenwände greifenden Kutikularzapfen. Instruktive Bilder geben Flächenschnitte, die man mit Chromsäure oder mit Schwefelsäure behandelt (Fig. 2).

Die Trennungswände (Seitenwände) der Deckzellen treten stark zurück, da sie ja zum großen Teile von dem Kanal ersetzt werden. Sie bestehen ebenfalls aus Zellulose, nur die der obersten Deckzellen sind kutinisiert und mit der Kutikula bedeckt. Diese Wand verjüngt sich an den Enden, dort wo sie an die Rückenwände ansetzt, so daß sie sich bei Chromsäureeinwirkung bisweilen (nicht immer) ablöst. Die folgenden Trennungswände lösen sich leicht in Chromsäure.

Die Deckzellen sind mit einem dichten, hyalinen Plasma angefüllt, Chlorophyllkörner fehlen. Nur sehr selten führen eine oder mehrere Deckzellen Spuren von jenem gerbstoffartigen Körper der in großen Mengen in den Epidermiszellen auftritt und der mit Vanillinsalzsäure einen körnig roten, mit Eisenchlorid einen blauschwarzen Niederschlag gibt; aber auch mit Salpetersäure, Jodreagentien und mit Kalilauge entstehen braunrote Fällungen. Aehnliche Reaktionen erhält man in den Geweben der Nelken. Tschirch[1]) vermutet, daß die blauschwarze Reaktion, die Eisenchlorid in den Nelken bedingt, dem Eugenol zukommt. Das Pimentöl enthält bekanntlich ebenfalls Eugenol. Hier wird die Reaktion aber sicher durch den gerbstoffartigen Körper hervorgerufen, da sie auch bei Präparaten eintritt, die keine Drüsen, kein Eugenol, enthalten.

Der wichtigste Teil des Deckels ist der Ausführungskanal. Man wird den Kanal, den man sich durch Ausfüllung einer weiten Spalte entstanden denken kann, als ein Gebilde für sich betrachten müssen. Der Kanal hängt ungemein fest der Drüse an. Wenn

---

[1]) Tschirch in Tschirch-Oesterle, Anatom. Atlas, Seite 47.

man Chromsäurepräparate durchmustert, in denen das ganze Gewebe des Blattes bis auf die Kutikula, die kutinisierten Zapfen der Epidermiszellen und die Drüsen gelöst ist, dann sehen wir die letzteren mittels ihres Kanals der Kutikula anhängen. Hier und da sehen wir isolierte Drüsen, die aber immer ihren Kanal tragen (Fig. 3). Doch muß man stärkere Präparate zu dieser Reaktion verwenden, in denen der Kanal nicht angeschnitten ist, auch ist es zur Erzielung klarer Bilder vorteilhaft, die Präparate zuvor mit Chloralhydratlösung aufzuhellen. Uebt man auf zarte mit Chromsäure behandelte Flächenschnitte einen seitlichen Druck aus, dann gelingt es den Kanal aus der Trennungswand der Deckzellen herauszuheben (Fig. 6a und 6b). Dort, wo die Trennungswand an den Kanal stößt, finden wir öfters zwei kleine Zapfen, wie solche an Luftspalten manchmal vorkommen (Fig. 6a).

Pektin- und Zellulosefarbstoffe färbten den Kanal, der, wie schon erwähnt, die Gestalt eines Pfropfenziehers hat, nicht, Zellulosefarbstoffe gaben unklare Befunde.

Weitere Untersuchungen führten zu folgendem Ergebnis. Wir müssen an dem Kanal unterscheiden: die Membran (Fig. 13c), eine Füllmasse (Fig. 13w) und den Spalt (Fig. 13p). In Jodschwefelsäure tritt die Membran gelbbraun hervor, die Füllmasse bleibt stark lichtbrechend, ungefärbt und ungelöst; der Spalt ist kaum wahrnehmbar. Chromsäure wirkt ähnlich, doch färbt sich die Membran nicht. Die Membran des Kanals ist demnach weiter nichts als eine Kutikula. Die chemische Beschaffenheit der Füllmasse anzugeben, ist recht schwierig, weil sie mit allen Reagentien und Farbstoffen negative Resultate gibt und von konzentrierten Mineralsäuren nicht angegriffen wird. Da sie sich aber in alkoholischer Chloralhydratlösung beim Erwärmen löste, wird man sie als eine wachsartige Substanz ansprechen können. Der Kanal greift „saugnapfartig" auf die Trennungswand der beiden oberen Sezernierungszellen. Der vorgebildete Spalt, der den Kanal in der Mitte, und zwar seiner ganzen Höhe nach durchsetzt, ist häufig nur schwer zu erkennen; an entleerten Drüsen tritt er deutlich hervor, beim Kochen der Präparate in wässeriger Chloralhydratlösung wird er unsichtbar, da alsdann die wachsartige Füllmasse etwas aufquillt. Bisweilen schien es, als ob der Spalt in die Trennungswand der Sezernierungszellen, also bis ins Lumen der Drüse, hineinreicht. Jedenfalls trifft man bei Präparaten entleerter Drüsen, die mit Chromsäure oder mit Schwefelsäure behandelt wurden, unterhalb des Kanals in der Trennungswand der Sezernierungszellen einen Riß an. An intakten Drüsen kann man

zu keinem Resultat kommen. Flächenschnitte der Blattoberseite wurden mit Chloralhydrat aufgehellt, ausgewaschen, mit Safranin gefärbt und von der Innenseite durchmustert. Nur in wenigen Fällen trat eine Pektinfärbung ein, war aber nicht auf eine Stelle beschränkt, sondern erstreckte sich auf eine längere Strecke der Mittellamelle der Trennungswand der oberen Sezernierungszellen. Jedenfalls haften diese beiden Zellen nicht so fest als die übrigen sezernierenden Zellen zusammen; daher kommt es, daß intakte Drüsen beim Erwärmen in konzentrierter Salzsäure an dieser Stelle bisweilen platzen.

Die Sezernierungszellen führen körniges Plasma und einen gerbstoffartigen Körper, reagieren also mit Vanillinsalzsäure und mit Eisenchlorid. Auch Phloroglucinsalzsäure ruft Rötung im Zellinhalte hervor. Die Innenwände erscheinen an intakten Drüsen zart und vom Sekret etwas tangential gedrückt, bei der Entleerung und an angeschnittenen Drüsen wölben sie sich blasenartig vor und erscheinen nun gequollen, besonders an den Wölbungen. Diese Erscheinungen, die durch die Turgeszenz veranlaßt werden, hat Haberlandt (l. c.) bei den schizolysigenen Rutaceendrüsen zuerst aufgefunden. Die Außenwände sind in der Regel etwas stärker. Bei dem lebenden Material sind die Zellen niemals obliteriert. Selbst die ältesten Drüsen des Blattstieles, die nicht mehr entleerungsfähig sind, wiesen keine Obliteration ihrer Wände auf (Fig. 11.)

Die Wandungen sind verkorkt. Mit Phloroglucinsalzsäure werden sie schwach gerötet, doch kommt diese Reaktion, wie bereits erwähnt, dem Zellinhalte zu. Mit Anilinsulfat werden sie nicht gefärbt.

Die Mäule'sche Kaliumpermanganatreaktion fiel negativ aus, die übrigen verholzten Elemente, wie Bastfasern, Gefäße und dergleichen wurden hierbei gerötet. Nach diesen Reaktionen sind die Wände nur mit aromatischen Aldehyden infiltriert und nicht verholzt, wofür auch der Befund spricht, daß die Rotfärbung mit Phloroglucinsalzsäure ausbleibt, wenn die Präparate zuvor mit warmer wässeriger Chloralhydratlösung behandelt wurden.

Bevor wir auf den Entleerungsapparat der Drüsen eingehen, sei noch erwähnt, daß die Drüsenwand einschichtig ist, eine Scheide fehlt. In älteren Drüsen, im Blattstiel, in der Mittelrippe, seltener bereits in älteren Blättern auf der Blattoberseite, werden bei weiterem Wachstum die benachbarten Parenchymzellen scheidenartig an die Drüsenwand angedrückt, ein Zeichen, daß die lebende Drüse unter großem Druck steht und dem wachsenden Nachbar-

gewebe Widerstand leistet. Die derart an die Drüsen herangepreßten Zellen sind es, welche den Eindruck einer Scheide hervorrufen und stark obliterieren.

Es war bereits erwähnt, daß die Deckzellen sich teilen und die Drüsen dadurch tiefer ins Gewebe gelangen. Es findet dieser Vorgang fast durchgängig auf der Blattoberseite statt. Hierbei bleiben die Drüsen aber noch entleerungsfähig. Am Blattstiele indessen wachsen die Deckzellen allmählich zu großen Parenchymzellen heran, werden starkwandig, füllen sich mit Chlorophyllkörnern, Stärke, Oxalatkrystallen und Gerbstoffen und drücken die Drüsen nach innen. Dabei wird der Kanal stark gedehnt, übt aber seinerseits noch einen Zug auf die Drüse aus. Ferner läßt die Sekretion nach, das Sekret wird fester (verharzt), wodurch nun wiederum der Druck des Nachbargewebes auf die Drüsen zunehmen kann, so daß diese ihre rundliche Gestalt verlieren und länglich eiförmig werden. (Ihre Größenverhältnisse sind dann 100 : 60.) Bei diesen Wachstumsvorgängen und dem hierdurch bedingten Zug und Druck wird der Kanal verzerrt, schließlich zerrissen. Doch läßt er sich sogar noch bei Drüsen auffinden, die schon 220 μ von der Epidermis entfernt sind (Fig. 11).

Der oben erwähnte Befund zeigt uns ganz deutlich, daß die Drüse für die Pimentpflanze ein Schutzorgan für jugendliche Organe sein muß. Bei weiterem Wachstum der Blätter ist der Schutz nicht mehr erforderlich und die Drüse gelangt tiefer ins Gewebe. Die Drüse wird zum Sekretbehälter.

Die Früchte bilden bekanntlich in nicht ganz reifem Zustande den Piment des Handels. Ihre Anatomie ist allenthalben geschildert und überall ist bemerkt und auf den Zeichnungen angegeben, daß in der Epidermis große Spaltöffnungen (Luftspalten) liegen, auch über den Drüsen. Es standen nur Früchte der Handelsware zur Untersuchung zur Verfügung und an diesen sind die äußeren Zelllagen der Fruchtschale völlig obliteriert. Außerdem würde nur ein Versuch an lebendem Material einen sicheren Aufschluß über diese „Spaltöffnungen" geben. Allein auch ohne einen solchen gemacht zu haben, wird man nach obigen Darlegungen, zu denen noch andere an der Handelsware leicht anzustellende und nachzuprüfende Betrachtungen kommen, zur Ansicht gelangen, daß die über den Drüsen liegenden und in der Literatur bisher als „Spaltöffnungen" bezeichneten Spalten keine Luftspalten sind, sondern den Entleerungsapparat der Drüsen darstellen.

Luftspalten finden wir, wenn auch nicht gerade zahlreich, gleichfalls in der Epidermis. Diese pflegen aber nur 16—18 μ lang zu sein und die einzelnen Schließzellen haben rundliche Rückenwände. Die Spalten der Drüsen sind jedoch viel länger, meist 25—30 μ lang (am Spalt gemessen), die einzelnen Deckzellen weit größer und mit eckigen Rückenwänden versehen (Fig. 14). Hierzu kommt noch der Befund, daß die Drüsenspalte fast stets etwas seitlich vom Scheitel der Drüse liegt. Diese Lagerung finden wir nämlich konstant bei den Drüsen der Blätter. Sie scheint mit dem Entleerungsmechanismus im Zusammenhang zu stehen. Allerdings lassen die Spaltzellen an den jungen Früchten einen langen Spalt offen, der Kanal ließ sich an Drogenmaterial auch nicht verfolgen, aber die Betrachtung von Chromsäurepräparaten (umgelegte Flächenschnitte) zeigte unter (resp. nun über) der Spaltöffnung die Trennungswand der zum Deckel gehörenden Sezernierungszellen mit größter Regelmäßigkeit und in gleicher Anordnung wie bei den Blattdrüsen (vergl. Fig. 14). Außerdem finden wir die Trennungswand der Drüsenzellen bei Präparaten, die mit Chrom-, Schwefel- oder Salpetersäure behandelt wurden in manchen Fällen klaffend geöffnet (bei x in Fig. 14).

An älteren Früchten sehen wir den Drüsenkanal oft verzogen und verzerrt, auch wohl zerrissen, während die den Deckzellen benachbarten Epidermiszellen nachträgliche Teilungen eingehen und die Deckzellen zusammendrücken. Sobald geeignetes Material zur Hand ist, sollen diese Untersuchungen weiter fortgesetzt werden. Alles spricht dafür, daß die jungen Früchte einen funktionsfähigen Entleerungsapparat besitzen, der bei weiterem Wachstum außer Funktion tritt. Die über den Drüsen liegenden „Spaltöffnungen" sind als „Deckzellen" anzusehen.

Der Vorgang der Entleerung ist im allgemeinen der gleiche, wie ihn Haberlandt für Ruta geschildert hat. Bei der Biegung eines Blattes werden alle jene Deckzellen, die entsprechend der Zugrichtung orientiert sind, auseinandergezogen. Infolge gleicher Orientierung sämtlicher Deckzellpaare tritt die Zugkraft auch bei den innersten Deckzellpaaren in Erscheinung, möglicherweise selbst bei den zum Deckel zählenden beiden Sezernierungszellen. Derart wird der vorgebildete Spalt des Kanals erweitert und durch den in der Drüse herrschenden Druck das Sekret ejakuliert. Hierbei wölben sich die verkorkten Sezernierungszellen papillös in den Drüsenraum vor. Da der Kanal an der Ausführungsstelle der Spalte etwas über das Niveau der Deckzellen hervortritt (Fig. 13), so müssen die heraus-

geschleuderten Tropfen abfließen, und es kann zu keiner Verstopfung der Ausgangsstelle kommen. In der Mehrzahl der Fälle wird die gesamte Sekretmenge entleert. Doch sei erwähnt, daß in einigen Fällen die Entleerung keine vollständige war, daß nach vorsichtigem Wegspülen der auf den Deckzellen liegenden Oeltröpfchen von Flächenschnitten einzelne Drüsen noch mehr oder minder große Sekretmengen enthielten.

War die Biegung des Blattes nicht zu stark, dann fanden sich nirgends zerrissene Zellwände. Ob die Drüsen immer nach der Entleerung absterben, kann nicht gesagt werden und muß weiteren Untersuchungen an einem geeigneteren Material möglichst junger Organe vorbehalten bleiben. Bisweilen hatte es den Anschein, als ob dieses nicht der Fall wäre, und die Möglichkeit ist keineswegs ausgeschlossen, da die Plasmakörper aller bei der Entleerung beteiligten Zellen völlig intakt bleiben.

Wurde hingegen ein Blatt sehr stark gebogen, dann erfolgte oft (nicht immer) neben der Oeffnung des Spaltes ein Zerreißen der Innen- und Außenwände einer oder beider Deckzellen. Das Zerreißen findet nicht an vorgebildeten Stellen der Tangentialwände statt, wohl aber in bestimmter Richtung und zwar annähernd parallel zu den Rückenwänden (Fig. 9). Dabei kann es vorkommen, daß nur die Tangentialwände der obersten Deckzellen zerreißen (Fig. 12). Durch den starken Zug wird der Kanal quer verschoben. Bis zur Bruchstelle des Kanals findet die Entleerung in normaler Weise statt. Demnach fungiert der Kanal zugleich als „Stützmembran" und als „Spannvorrichtung", wozu er wegen seiner pfropfenzieherartigen Gestalt recht geeignet erscheint. Nur auf diese Weise ist es zu erklären, daß in derartigen Fällen nur die obersten Deckzellen mehr oder weniger mit Sekret erfüllt sind, und daß letzteres nun nicht vollständig über die Epidermis gelangt, sondern sich durch die Tüpfel der Rückenwände in die benachbarten Epidermiszellen ergießt (Fig. 12). Man kann sich hiervon leicht überzeugen, wenn man wiederholt stark gebogene Blätter erst nach 1—2 Tagen untersucht. In dieser Zeit ist das Sekret zu einem braunen Harze eingetrocknet und auch ohne Färbung gut zu erkennen. Dieser Befund legt den Gedanken nahe, daß das Sekret nicht nur zur Abwehr von Tieren, sondern auch als Wundverschluß dienen kann, wie ich es in ähnlicher Weise für die Epidermaldrüsen der Grindelien und von Eriodictyon beobachtete[1]). —

[1]) Tunmann, Mikroskopisch-pharmakognostische Beiträge zur Kenntnis einiger neuerer Arzneidrogen. Pharm. Zentralh. 1908, I—IV.

Die **Nelken** des Handels zeigen keine Deckzellen, besitzen somit auch keinen Entleerungsapparat. Ihre kleinen Sezernierungszellen sind in der Droge stark obliteriert. Die Membran dieser Zellen wird in der Literatur als „verholzt" bezeichnet, da sie mit Phloroglucinsalzsäure rot wird. Andere Reaktionen weisen nicht auf Verholzung hin. Einige Präparate wurden zunächst durch alkoholische Chloralhydratlösung möglichst vom Sekret befreit. Zum Vergleiche dienten die in den Präparaten gleichfalls anwesenden verholzten Elemente wie Bastfasern, Gefäße und dergl. Anilinsulfat färbte die Sezernierungszellen meist garnicht; in wenigen Fällen trat eine schwache Gelbfärbung ein. Eine gleiche Färbung zeigten die Außenwände der Epidermiszellen. Wäscht man mit Wasser aus, dann werden die Membranen der Sezernierungszellen braun, die verholzten Elemente (Bastfasern) bleiben intensiv gelb. Die Kaliumpermanganatreaktion fiel negativ aus[1]).

Es wurden ferner einige aus der Handelsware ausgelesene Nelkenblätter untersucht. Viele Drüsen haben spaltenartig angeordnete Deckzellen, die den Eindruck von Wasserspalten machen (Fig. 15 und 16). Es ist nun beachtenswert, daß wir diese Zellen nur über den Drüsen finden, und daß parallel mit der Spalte des Kanals die Trennungswand der sezernierenden Zellen läuft. An erwachsenen Blättern dringen die Drüsen der Oberseite tiefer ins Gewebe; das gleiche ist bei den Drüsen des Blattstieles der Fall; hier erreichen sie aber nicht das lyraartig gebaute Bündel.

Die Deckzellen sind weit größer als die Schließzellen der nur auf der Blattunterseite auftretenden rundlichen Spaltöffnungen, stehen aber mit der Drüse in keinem festen Zusammenhang, so daß sie sich bei Einwirkung von Chromsäure loslösen. Auch die Kanalmasse, die von einem langen Spalt durchsetzt wird, ist gegen Chromsäure nicht so widerstandsfähig. Anderseits sind die Deckzellen mit einer gleich hohen Wachsschicht bedeckt, wie die übrige Epidermis. Dies spricht nicht dafür, daß ein funktionsfähiger Deckel vorliegt. Vielleicht läßt sich an jungen Blättern der Knospe eine Entleerung erzielen. Auch könnten die Deckzellen einen funktionslos gewordenen Entleerungsapparat vorstellen. Die Sezernierungszellen sind im Blatte weder verholzt noch obliteriert. —

[1]) Die Kaliumpermanganatreaktion läßt sich bequem unter Deckglas vornehmen, ist indessen etwas zeitraubend. Bei Objekten, die, wie im vorliegenden Falle, gerbstoffartige Körper führen, muß man zur Erzielung klarer Bilder dünne Präparate anwenden. Für praktische Zwecke wird sich die Reaktion schwer einbürgern.

Eugenia australis DC. Da es sich um eine Gewächshauspflanze handelt, seien einige kurze anatomische Daten der kleinen Blätter gegeben.

Der Querschnitt zeigt eine zweireihige Palisadenschicht, das Schwammparenchym besteht überwiegend aus rundlichen Zellen. Oxalatkrystalle sind nicht zahlreich, große Krystalldrusen liegen zwischen den Palisaden in dickwandigen Zellen. Die Zellen der oberen Epidermis sind höher und größer als die der unteren. Erstere haben einen polygonalen Umriß, letztere buchtig bis wellige Seitenwände. Spalten sind nur unterseits. Das an der Basis bikollaterale Bündel des Hauptnerven ist beiderseits mit einem starken Bastbelag versehen.

Die Drüsen sind nur in sehr geringer Zahl vorhanden. Beim Biegen des Blattes lassen sich keine ejakulierten Oeltröpfchen wahrnehmen. Dementsprechend finden wir die Deckzellen zwar spaltenförmig angeordnet, aber ihre Trennungswand zeigt nur in seltenen Fällen im mittleren Verlaufe eine kleine Verdickung, noch seltener ist sie S-förmig gekrümmt. Die relativ kleinen Drüsen (18—25 μ Lumenweite) liegen beiderseits der Epidermis an und haben 6—8 Sezernierungszellen, die nicht verholzt sind und auch beim Trocknen der Blätter nicht obliterieren. Eine Scheide fehlt.

Legt man frisches Material in absoluten Alkohol und entfernt durch andauerndes Auswaschen mit absolutem Alkohol aus den Präparaten das ätherische Oel, dann sehen wir das Lumen der Drüse mit einem zähen, in konzentrierter Schwefelsäure unlöslichen Schleimnetz erfüllt, mit der resinogenen Schicht.

Eugenia capparidifolia DC. Die oben dunkelgrünen und unterseits hellgrünen derben Blätter zeigen folgenden Aufbau.

Unter der oberen Epidermis, deren Zellen buchtige Seitenwände haben, findet sich ein 2—3 schichtiges Hypoderm, aus rundlichen, starkwandigen Zellen bestehend. Alsdann folgt ein zweireihiges Palisadengewebe, deren Glieder schlank sind und dicht stehen (Fig. 18). Das Merenchym besteht zunächst aus palisadenartig angeordneten Trichterzellen, an die sich allmählich rundlicher werdende Zellen anschließen. Oxalatdrusen liegen im gesamten Mesophyll, besonders große Krystalle im Hypoderm. Die großen rundlichen Spalten (32 μ) sind nur auf der Unterseite und etwas über das Niveau der Epidermis emporgehoben. Das Bündel der Mittelrippe ist kreisförmig angeordnet, greift auf der Oberseite fast zusammen. Der Bastbelag ist hier sehr schwach ausgebildet, dagegen sehr stark an den Nerven höherer Ordnung. Die Unterseite trägt zahlreiche starkwandige und mit einer Doppelmembran versehene Haare (siehe oben).

Die großen Drüsen (80—100 μ Lumenweite) sind in der Regel auf der Unterseite etwas reichlicher. Viele Drüsen lassen keine

Deckzellen erkennen. Einzelne Drüsen haben als Deckel eine größere Epidermiszelle, andere haben zwei spaltenartig angeordnete Deckzellen. Die Drüsen sind demnach teils unter Mitwirkung nur einer, teils von zwei Epidermiszellen hervorgegangen. In wenigen Fällen zeigt die Spaltenwand in der Mitte eine Verdickung, durch die die Mittellamelle zieht (Fig. 17). Ein Oelaustritt beim Biegen der Blätter fand nicht statt. Die resinogene Schicht läßt sich bei diesen Drüsen in schöner Weise durch alkoholische Chloralhydratlösung zur Anschauung bringen, wie denn ganz im allgemeinen dieses Reagens am besten geeignet ist, um die Schicht, falls sie überhaupt vorhanden ist, sichtbar zu machen. Durch das Reagens wird das harzige Sekret schnell gelöst, während die schleimige Schicht erhalten bleibt und durch den Alkohol gleichzeitig gehärtet wird. Die Sezernierungszellen sind weder verholzt noch obliteriert.

Eugenia Dysenterica DC. Die Anatomie der nicht sehr starken und kahlen Blätter ist folgende:

Die Epidermiszellen sind relativ niedrig, die der oberen Epidermis haben eine Höhe von 7—10 μ, die der unteren sind 5 μ hoch; erstere haben buchtige, letztere wellige Seitenwände. Spalten sind nur unterseits. An die einreihige Palisadenschicht schließen sich 1—2 Reihen rundlicher Zellen an, denen das aus Sternparenchymzellen bestehende Schwammparenchym folgt. Zwischen den Palisaden befinden sich Krystallzellen, die große Einzelkrystalle führen, während im Schwammparenchym überwiegend Drusen zu finden sind (Fig. 24). Das Bündel des Hauptnerven ist halbkreisförmig angeordnet, an der Basis des Nerven bikollateral. Der Bastbelag ist wenig entwickelt. Vanillinsalzsäure, Eisenchlorid, Jodreagentien geben Niederschläge im gesamten Mesophyll (Phloroglykotannoide).

Die Verhältnisse in der Knospe sind die gleichen wie beim Piment (Fig. 19 und 20). Auch hier finden wir die Knospenblätter bei vorsichtigem Lostrennen stellenweise mit einem grünlich gelben Sekret bedeckt, das nur aus den Drüsen herrühren kann.

Bei den Laubblättern läßt sich beim Biegen ein Austritt des Oeles bewirken.

Die Drüsen liegen sehr dicht der Epidermis an, sind auf der Oberseite etwas zahlreicher und pflegen höher als die Palisaden zu sein. Im Blattstiel erreichen die größten Drüsen eine Lumenweite von 80 μ. Die sezernierenden Zellen sind an lebendem Material selbst bei den ältesten Drüsen nicht obliteriert. Bisweilen gehen die Zellen nachträgliche Tangentialteilungen ein, so daß das Epithel,

teilweise wenigstens, zweischichtig wird. Eine Scheide fehlt. Die Wände verkorken bereits in den jungen Blättern der Knospe und sind im allgemeinen nicht verholzt, nur die Außenwände, die relativ stark sind, geben zuweilen mit Phloroglucinsalzsäure Rotfärbung, wobei zu bemerken ist, daß dieses Reagens auch den Inhalt färbt, der, wie Eisenchlorid und andere Reagentien zeigen, phloroglucidischen Gerbstoff führt.

Die Drüsen entstehen unter Mitwirkung zweier Epidermiszellen. Die Deckzellen, die ungemein niedrig sind, werden durch das Sekret noch mehr zusammengedrückt. So findet man Drüsen, deren benachbarte Epidermiszellen 7 μ hoch sind, während die Deckzellen nur eine Höhe von 3 μ besitzen. In der Regel besteht der Deckel nur aus einer Lage epidermaler Deckzellen und aus den beiden oberen Sezernierungszellen (Fig. 24). Nur höchst selten findet eine weitere tangentiale Teilung statt.

Die Kutikula des Deckels ist gar nicht oder doch nur mäßig verdünnt. Die Tangential- und Rückenwände der epidermalen Deckzellen bestehen zumeist aus Zellulose. In den Außenwänden sind außerdem geringe Pektinmengen nachweisbar. Die Trennungswand, die sich übrigens mit Pektinfarbstoffen nur schlecht oder garnicht färbt, ist S-förmig gekrümmt oder mehrfach wellig gebogen und mit knotenartigen Verdickungen versehen, wodurch sie in erster Linie als Stützmembran ausgebildet ist (Fig. 20 und 22). Der Durchtritt durch die epidermalen Deckzellen erfolgt durch Zerreißen der Innen- und Außenwände, und zwar führt eine drehende Spannung der Membran zum Zerreißen. Die Risse verlaufen ziemlich regelmäßig zu den Rückenwänden (Fig. 25). Ueberwiegend werden beide Deckzellen zerrissen. Es geschieht dieses um so leichter, weil die Außenmembran nicht durchgängig von gleicher Stärke ist. Besonders nahe den Verdickungen der Trennungswand ist sie sehr zart und platzt bereits beim Erwärmen mit manchen Reagentien.

Die Ermittelung der Austrittsstelle der Drüsenwand gestaltet sich schwierig, denn die Wände der sezernierenden Deckzellen reißen nicht ein. Hier findet der Durchtritt durch einen vorgebildeten Spalt statt. Am besten kann man sich an Schwefelsäurepräparaten hiervon überzeugen (Fig. 23). Man entfernt aus umgelegten Flächenschnitten mit alkoholischer Chloralhydratlösung (um eine Quellung tunlichst auszuschalten) das Sekret und fügt konzentrierte Schwefelsäure zu. Die Mittellamellen der Epidermiszellen sind stark gequollen, so daß die Zellen weit auseinander rücken, nur die Deckzellen bleiben in innigem Verbande,

wiederum ein Zeichen, daß die Trennungswand der epidermalen Deckzellen keine quellbaren Stoffe enthält. Ueber der Epidermis sehen wir die Drüsenzellen. Die sezernierenden Deckzellen zeigen nun in ihrer Trennungswand einen ovalen Spalt von 2 μ Weite. Von dieser Ausführungsstelle aus reißt die Trennungswand öfters ein. Hierbei ist zu beachten, daß die Trennungswände der übrigen Sezernierungszellen bei Schwefelsäureeinwirkung nicht auseinander weichen. Färbungen ergeben an aufgehellten Präparaten, daß hier ein vorgebildeter Spalt vorliegt, der aus Pektinsubstanzen besteht. Beim Liegen des Blattes wird das Sekret ausgedrückt und gelangt, da durch den Biegungszug die Deckzellen zerreißen, auf die Blattoberflächen. Hierbei gehen die Deckzellen, im Gegensatz zum Piment, stets zugrunde. —

Die an anderer Stelle beschriebenen Drüsen von **Eugenia apiculata DC.** haben einen völlig gleichen Entleerungsapparat, der nach den bei *Eugenia Dysenterica* gemachten Erfahrungen sicher funktionsfähig ist.

Zusammenfassung.

Die Resultate vorliegender Untersuchung lassen sich in folgenden Hauptpunkten kurz zusammenfassen:

Die Drüsen von Pimenta officinalis und von Eugenia Dysenterica sind mit Entleerungsvorrichtungen versehen, die eine Ejakulation des harzig öligen Sekretes ermöglichen.

Beim Piment ist der Entleerungsapparat in solcher Vollkommenheit ausgebildet, daß auch tiefer gelegene Drüsen entleert werden können. In der Trennungswand des 3—4 Zellen hohen Deckels ist ein Kanal angebracht, der außen kutinisiert ist und innen, in einer wachsartigen Füllmasse eingelagert, eine Pektinzone führt, in welcher der Ausführungsspalt entsteht. Der Kanal ist pfropfenzieherartig und reicht bis zur äußeren Drüsenwand. Durch die beim Biegen des Blattes hervorgerufene Steigerung des Druckes weichen die sezernierenden Deckzellen unterhalb des Kanals auseinander, die Ausführungsspalte des Kanals wird geöffnet und das Sekret durch die nun geöffnete Spalte entleert. Bei diesem Vorgange bleiben sämtliche Zellen des Entleerungsapparates intakt. Nur bei starken Biegungen findet ein Zerreißen einer oder mehrerer Tangentialwände statt, wobei der Kanal infolge seiner pfropfenzieherartigen Gestalt gleichzeitig als Spannvorrichtung dient.

Bei Eugenia Dysenterica wird durch den äußerst niederen Deckel die Spalte in der Trennungswand vorteilhaft gekürzt. Die sezernierenden Deckzellen haben in ihrer Trennungswand einen aus Pektinsubstanzen bestehenden und beim Entleerungsvorgange sich öffnenden Spalt. Der Durchtritt durch die epidermalen Deckzellen geschieht durch Zerreißen der zarten Tangentialwände, die verschieden verdünnt und straff zwischen Rücken- und Trennungswand ausgespannt sind. Hierbei dient die wellig verlaufende Trennungsmembran als Stütz- und Spannvorrichtung. Nach erfolgter Entleerung sind die Deckzellen zerstört.

Einen gleichen Entleerungsmodus wird man, allerdings nur nach den bei histologischen Untersuchungen gemachten Erfahrungen, den Drüsen von Eugenia apiculata zuschreiben können.

Die bei den Pimentfrüchten des Handels über den Drüsen liegenden Deckzellen, die in der Literatur als Luftspalten bezeichnet werden, dienten entweder jüngeren Früchten zur Entleerung oder stellen den Deckel eines funktionslos gewordenen Entleerungsapparates vor. Ein solcher Apparat liegt bei den Drüsen von Eugenia caryophyllata und E. capparidifolia vor, während bei E. australis Deckzellen nur selten und nur an ganz jungen Blättern zu finden sind.

Die vorliegenden, allerdings nur an wenigen Pflanzen gemachten Erfahrungen weisen darauf hin, daß die Vorrichtungen zur Sekretentleerung besonders den jugendlichen Organen zukommen und bei weiterem Wachstum verloren gehen, teils durch Zerstörung der Deckzellen, teils dadurch, daß die Drüsen tiefer ins Gewebe gelangen und zu Sekretbehältern werden. Hieraus folgt, daß die Drüsen in erster Linie eine Schutzwaffe für jugendliche Organe darstellen, und zwar gegen Tiere. Bei Verletzungen können sie als Wundverschlußmittel dienen, wie man an eingeknickten Pimentblättern sehen kann. In den Knospen haben sie eine ähnliche Aufgabe wie die Kolleteren und verkleben zuweilen, wenn auch nicht in dem Maße wie jene, die Knospenblätter.

Die bei Drogen vielfach angetroffene Obliteration und Verholzung der sezernierenden Zellen kommt den lebenden Drüsen der untersuchten Pflanzen nicht zu. Die Obliteration ist eine postmortale Erscheinung. Die Verholzung, meist nur auf Grund der Phloroglucinsalzsäurereaktion angegeben, wird in den untersuchten Fällen durch aromatische Aldehyde des Sekretes vorgetäuscht. Hingegen sind die Membranen schon sehr frühzeitig verkorkt.

Als bestes Reagens zum Nachweis der resinogenen Schicht hat sich (wie auch bei früheren Untersuchungen)[1]) alkoholische Chloralhydratlösung erwiesen.

Zum Schluß sei eine kurze Bemerkung über den Begriff „Drüse" gestattet. de Bary beschränkte bekanntlich den Ausdruck Drüse auf die epidermalen, überwiegend haarförmigen Gebilde und bezeichnete die übrigen im Gewebe liegenden, rundlichen Sekreträume als interzellulare Sekretbehälter. Haberlandt[2]) bezeichnet die ersteren als „äußere Drüsen" oder als Hautdrüsen, die letzteren als „innere Drüsen". Solange man nichts von einer Entleerungsvorrichtung wußte, ließ sich gegen die Bezeichnung „innere Drüse" manches einwenden. Jetzt empfiehlt es sich indessen, alle die Sekretbehälter, die einen Entleerungsapparat besitzen, schon vom physiologischen Gesichtspunkte aus, als „innere Drüsen" zu bezeichnen, zumal wenn sie, wie in den untersuchten Fällen, unter Mitwirkung von Epidermiszellen entstehen, also epidermale Bildungen sind.

Figurenerklärung:

Tafel I.

Pimenta officinalis (Fig. 1—14):

Fig. 1. Flächenansicht einer Drüse aus einem jungen Blatte.
Fig. 2. Flächenansicht der obersten Deckzellen nach Chromsäureeinwirkung.
Fig. 3. Drüse mit Kanal aus einem Chromsäurepräparate.
Fig. 4. Junge Drüse aus einem inneren Knospenblatte.
Fig. 5. Querschnitt des Deckels einer Drüse aus einem Laubblatte.
Fig. 6. Zarter Flächenschnitt mit Chromsäure behandelt. Der Kanal durch Druck herausgehoben (Fig. 6a).
Fig. 7. Flächenansicht des Kanals bei verschiedener Einstellung, die etwas abweichende Richtung der Trennungswände der Deckzellen zeigend.
Fig. 8. Der Kanal liegt bei dem oberen Deckzellpaar seitlich der Trennungswand an.

[1]) Tunmann: Beiträge zur Kenntnis der Hautdrüsen. Ber. pharm. Ges. 1908, S. 491.

[2]) Vergl. hierzu de Bary, Vergl. Anatomie 1877, S. 97 u. 98 und Haberlandt, Phys. Pflanzenanatomie I. Aufl. 1884, S. 343 und III. Aufl. 1904, S. 474.

Fig. 9. Durch starke Biegung des Blattes bei der Entleerung zerrissene Deckzellen.
Fig. 10. Tangentialer Längsschnitt des Drüsendeckels.
Fig. 11. Nach innen dringende Drüse des Blattstieles. Der Kanal wird gedehnt und zerrissen. Die Deckzellen gehen in normale Parenchymzellen über.
Fig. 12. Drüse des Blattstieles nach der Entleerung durch starkes Biegen. Die obersten Deckzellen sind zerrissen. Das Sekret ist zum Teil in die angrenzenden Epidermiszellen gelangt.
Fig. 13. Schematische Queransicht des Kanals. *c* kutinisierte Membran, *w* wachsartige Substanz, *p* Pektinzone der Spalte.
Fig. 14. Flächenschnitt der Epidermis einer Frucht (Handelsware). Innenansicht eines Chromsäurepräparates, zeigt den Unterschied zwischen Luftspalten und den Deckzellen der Drüse, sowie den aus Pektinstoffen bestehenden Spalt der sezernierenden Deckzellen (bei x).

Tafel II.

Eugenia caryophyllata.

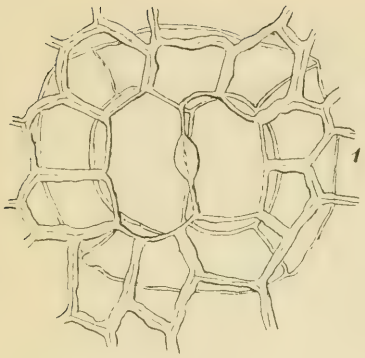
Fig. 15 und 16. Deckzellen der Laubblätter.

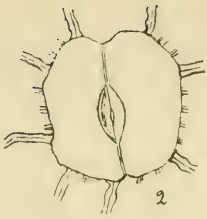
Eugenia capparidifolia.

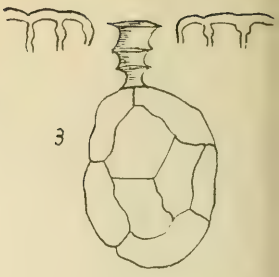
Fig. 17 und 18. Flächen- und Queransicht der Drüse und ihres Deckels.

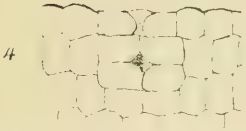
Eugenia Dysenterica (Fig. 19—25).

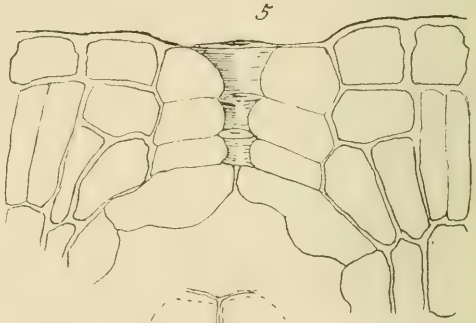
Fig. 19. Querschnitt eines Knospenblattes.
Fig. 20. Längsschnitt eines Knospenblattes.
Fig. 21 und 22. Trennungswand der Deckzellen.
Fig. 23. Umgelegter Flächenschnitt in Schwefelsäure, läßt den Ausführungsspalt der sezernierenden Deckzellen bei *x* erkennen.
Fig. 24. Querschnitt einer Drüse.
Fig. 25. Bei der Entleerung eingerissene Deckzellen in Flächenansicht.

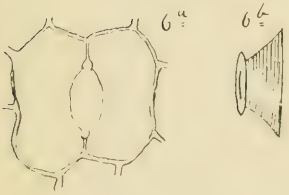

1

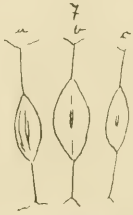

2

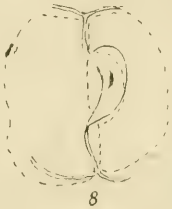

3


4

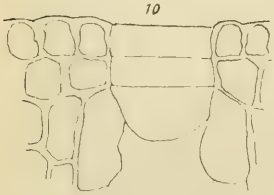

5

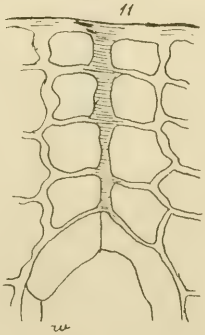

6a
6b

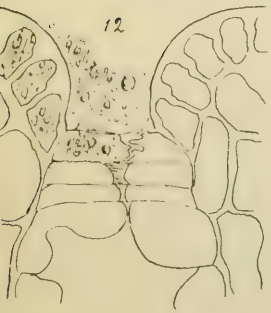

7
a
b
c

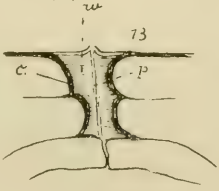

8

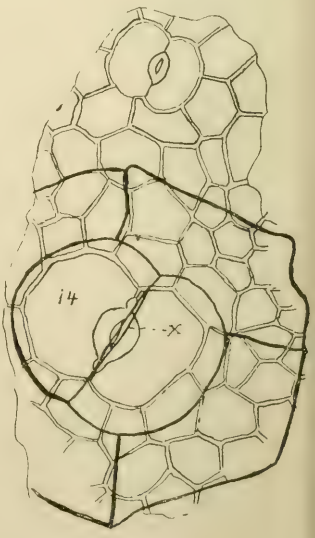
9

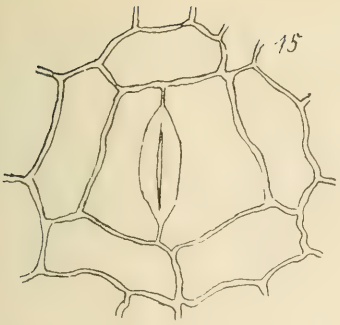

10

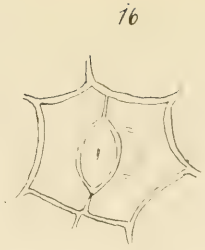

11

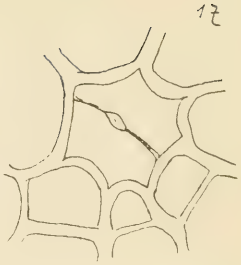

12

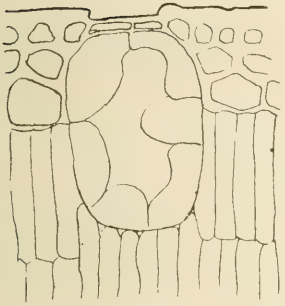

w
13
C
I
P

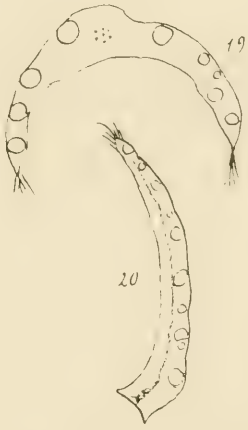

14
X


15

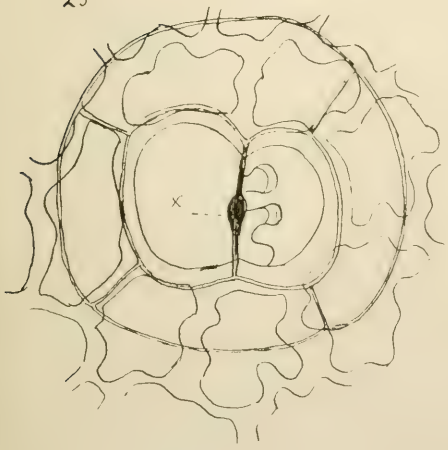

16

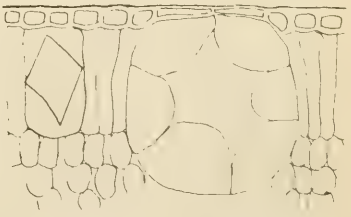

17

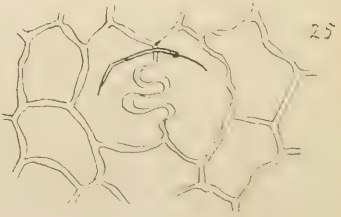

18


19
20

21
22


23


24


25

Mitteilungen aus dem pharmazeutischen Institut der Universität Breslau.

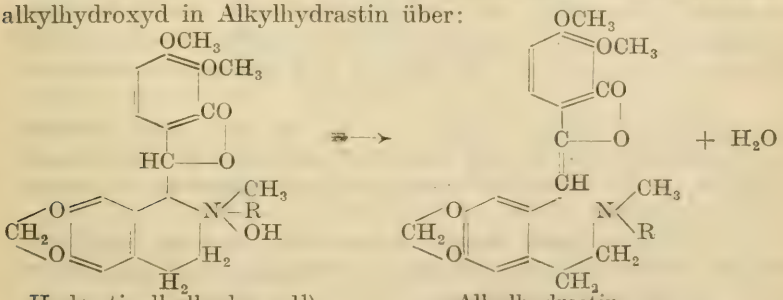
18. Ueber Isomerien bei den vom Tetrahydroberberin abgeleiteten Ammoniumverbindungen.

Von A. Voß und J. Gadamer.

(Eingegangen den 1. XII. 1909.)

Das durch Reduktion des quartären Berberins entstehende Tetrahydroberberin ist eine tertiäre Base und vermag als solche ein Mol. Jodalkyl zu addieren, wobei das Jodid einer quartären Ammoniumbase entsteht. Die daraus durch Einwirkung eines Aequivalentes Silberoxyd dargestellte Base muß ein stark alkalisch reagierender Körper sein, von dem zu erwarten steht, daß er in Wasser leicht löslich ist, Kohlendioxyd aus der Luft unter Bildung von Karbonaten anzieht und nicht ausgeschüttelt werden kann. Nachdem das Berberin in seiner Konstitution erkannt und als ein Isochinolinderivat charakterisiert ist, läßt sich weiter voraussehen, daß die obige Ammoniumbase, ähnlich dem Berberin selbst, die Fähigkeit besitzen kann, durch Umlagerung in eine Pseudoammoniumbase (Carbinolbase) von nur schwach basischen Eigenschaften überzugehen. Derartige Pseudobasen geben bei der Neutralisation mit einer Säure Salze der ursprünglichen Ammoniumbase.

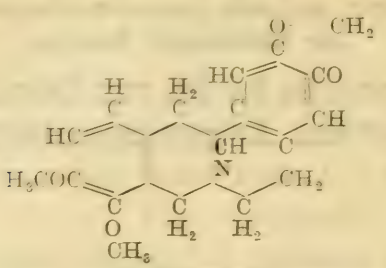
In vielen Fällen entsteht aus der Carbinolbase durch Abspaltung von Wasser eine Anhydrobase (Hofmann'sche Reaktion), die ebenfalls tertiären Charakter trägt, bei der Neutralisation mit Säuren für sie charakteristische Salze liefert und noch einmal Jodalkyl zu addieren vermag. So geht z. B. das Hydrastinalkylhydroxyd in Alkylhydrastin über:



Hydrastinalkylhydroxyd[1]) Alkylhydrastin

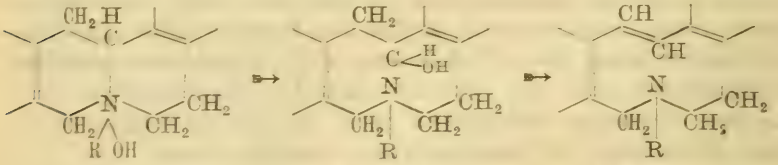
[1]) Hydrastinalkylhydroxyd hat nicht die obige, aus didaktischen Gründen gewählte Formel; denn es reagiert neutral. Ueber die von

Die Konstitution des Hydroberberins



Hydroberberin

läßt ähnliche Verhältnisse zu. Es ist ohne weiteres denkbar, daß das durch Anlagerung von Jodalkyl entstandene Jodid bei der Behandlung mit feuchtem Silberoxyd zunächst die echte Ammoniumbase liefert, aus der sich durch Wanderung der Hydroxylgruppe von Stickstoff an ein benachbartes Kohlenstoffatom zunächst eine Carbinolbase und weiter daraus durch Wasserabspaltung eine Anhydrobase bilden könnte, z. B.[1]):



Ammoniumbase Pseudobase Anhydrobase

Betrachten wir im Lichte dieser Erörterungen die Ergebnisse, welche von E. Schmidt mit seinen Schülern Court[2]), Schreiber[3]), Gaze[4]) und Link[5]) beim Studium der Jodalkyladditionsprodukte des Tetrahydroberberins gewonnen haben, so müssen wir feststellen, daß die zum Teil einander widersprechenden Befunde nur teilweise mit der Theorie in Einklang zu bringen sind.

mir aufgestellte Formel, welche von der M. Freunds abweicht, s. Real-Enzyklopädie der ges. Pharm., 2. Aufl., Bd. VI, 517. Danach liefert das primär entstehende Hydroxyd durch Aufspaltung des Laktonringes ein Betain.

[1]) Warum gerade diese Art der Wanderung der OH-Gruppe gewählt ist, wird aus den weiteren Ausführungen ersichtlich werden.

[2]) Dissertation, Freiburg.

[3]) Dissertation, Marburg 1888.

[4]) Dieses Archiv 228, 636 (1890).

[5]) Dieses Archiv 230, 291 (1892).

Court beschreibt die von ihm für die freie Aethylammoniumbase angesehene Base als wasserfreie, farblose Krystalle, von nur schwach alkalischer Reaktion, die sich an der Luft nicht verändern und in Wasser und absolutem Alkohol schwer löslich sind. Die Base schmilzt bei 165° und erhält von Court die Formel $C_{20}H_{21}NO_4.C_2H_5.OH$. Danach konnte die von ihm dargestellte Base möglicherweise die Carbinolbase sein. Nicht in Uebereinstimmung mit dieser Annahme stehen die Eigenschaften der von ihm dargestellten Salze. Diese hätten Salze der quartären Ammoniumbase sein müssen; sie gleichen aber fast völlig den von Herrn Voß unter meiner Leitung dargestellten Salzen der Anhydrobase. Andererseits schmolz letztere, von uns dargestellte Base im reinen Zustande bei 132,5°, während allerdings die im Wasserstoffstrome zur Gewichtskonstanz getrocknete Ammoniumbase, die im wesentlichen aus Anhydrobase bestehen mußte, etwa den von Court angegebenen Schmelzpunkt 162—163° besaß.

Schreiber erhielt bei seinen Studien über die Methyl- und Aethylverbindung an Stelle der freien Base bei ersterer ein Gemisch von Karbonat und freier Base und bei der letzteren ein mit 5 Mol. Wasser krystallisierendes Bikarbonat. Letzteres, im Wasserstoffstrome getrocknet, ging in eine karbonatfreie Base über, welche nicht mehr hygroskopisch war, noch Kohlendioxyd aus der Luft aufnahm. Auch war die Base nicht mehr so leicht in Wasser oder Alkohol löslich, wie das Ausgangsmaterial. Säuren wirkten nur träge darauf ein. Schreiber muß also anscheinend auch die Pseudobase oder wahrscheinlicher sogar die Anhydrobase in den Händen gehabt haben. Eine Base von den Eigenschaften, die Court erhalten hatte, vermochte er jedoch nicht zu isolieren.

Während Schreiber eine karbonatfreie Base nicht gewinnen konnte, gibt Gaze an, die reine freie Ammoniumbase erhalten zu haben; er erteilt ihr die Formel $C_{20}H_{21}NO_4.C_2H_5.OH + 4\,H_2O$. Beim Trocknen im Wasserstoffstrome bei 100° gab diese Base außer dem Krystallwasser noch eine Molekel Konstitutionswasser ab. Es müßte also die Anhydrobase entstanden gewesen sein. Die von Gaze beobachtete Indifferenz gegen Luftfeuchtigkeit und Kohlendioxyd und das Verhalten gegen Lösungsmittel — er erhielt die Base rein durch Auflösen in Chloroform und Ueberschichten mit Essigäther — spricht wenigstens teilweise für diese Annahme. Diese Base schmolz aber bei 233—235° unter Zersetzung und entsprach in seiner Zusammensetzung der Formel $C_{22}H_{25}NO_4 + 4\,H_2O$. Gaze hielt den Körper für ein Aethylhydroberberin. Bei 100° gab es 2 Mol. Wasser ab. Selbst bei mehr-

tägigem Liegen an der Luft wurde kein Kohlendioxyd aufgenommen; im Lichte färbten sich die Krystalle schön rosa. Nach diesen Eigenschaften würde ich annehmen mögen, daß Gaze das Chlorid des Hydroberberinäthylammoniumhydroxydes in den Händen gehabt und dieses irrtümlicherweise als freie Base angesprochen hätte. Seine Analysen würden annähernd darauf stimmen. Die Bildung des Chlorids in Chloroform wäre ohne weiteres denkbar; ebenso fände die von ihm beobachtete Tatsache, daß die Aethylbase bei der Einwirkung von Jodäthyl in das Jodid der ursprünglichen Hydroberberinäthylammoniumbase übergehe, eine einfache Erklärung.

Gegen diese Annahme, die ich übrigens trotzdem für zutreffend erachte, spricht nur der Umstand, daß Link anscheinend (l. c. 312) aus Alkohol und Essigäther die Aethylbase, und zwar nach seinen Angaben, mit 3 Mol. Krystallwasser erhalten hat. Der Text läßt allerdings nicht mit Sicherheit erkennen, ob er nicht doch in Anlehnung an das Verfahren Gaze's etwas Chloroform zugesetzt hat. Dann würden die bestehenden Unstimmigkeiten in Wegfall kommen. Abweichend von Gaze konstatiert Link, daß bei der Einwirkung von Jodäthyl auf seine vermeintliche Aethylbase zwar ein mit dem ursprünglichen Additionsprodukt von Jodäthyl an Hydroberberin gleich zusammengesetztes Jodid entsteht, daß es von diesem aber im Schmelzpunkt und Krystallwassergehalt abweiche. Von hauptsächlicher Bedeutung ist, daß danach die von Link isolierte Base, wie auch Gaze gefunden hatte, eine quartäre Base ist, aber mit der aus Hydroberberinjodäthylat durch Behandeln mit Silberoxyd erhaltenen nicht identisch, sondern isomer ist. Diese Tatsache bleibt auch bestehen, wenn man seine Aethylbase (aus Alkohol oder Chloroform mit Essigäther gefällt) als ein Chlorid ansehen will. Sollte diese Annahme nicht zutreffen, so läge in der Aethylbase von Gaze und Link ein Körper vor, dessen Eigenschaften ganz unerklärlich sind, selbst unter Zuhilfenahme der Vorstellung, daß sie die Pseudo-(Carbinol-) Base in den Händen gehabt hätten.

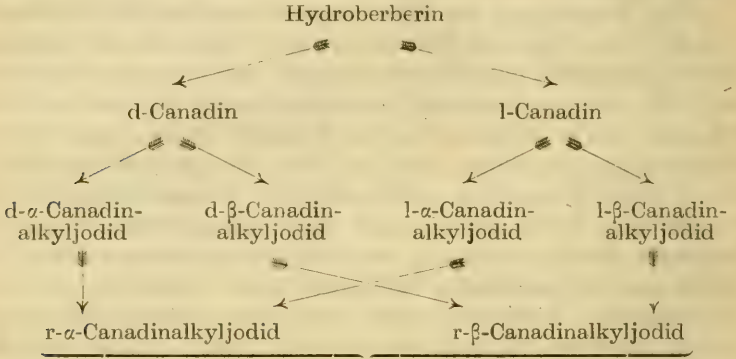
Schon seit längerer Zeit mit den Alkaloiden der Berberingruppe beschäftigt, hielt ich es bei dieser Sachlage für angebracht, die Jodalkyladditionsprodukte des Tetrahydroberberins einer erneuten kritischen Untersuchung zu unterziehen. Nachdem die Konstitution des Berberins und sein Charakter als quartäre Base völlig sicher gestellt war, durfte man hoffen, in die verwirrten Fäden Ordnung bringen zu können. Namentlich viel versprechend erschien mir die Aufgabe, wenn zur Klärung der Verhältnisse nicht nur das Tetrahydroberberin, sondern auch seine beiden optisch aktiven

Isomeren, das d- und l-Canadin, herangezogen würden. Meine Erwartungen haben sich in vollem Maße erfüllt, und wenn auch zurzeit noch einige nebensächlichen Punkte der Aufklärung bedürfen, deren Erledigung meinem Mitarbeiter, Herrn Dr. Voß, nicht mehr möglich war, so kann doch jetzt bereits gesagt werden, daß die von Link beobachtete Isomerie in der Tat besteht und als Stereomerie zu deuten ist.

Die Betrachtung der Konstitutionsformel des Hydroberberins (s. S. 44) lehrt, daß die Base ein asymmetrisches Kohlenstoffatom (das im Formelbild fettgedruckte) enthält, daß ferner das Stickstoffatom mit drei verschiedenen Atomkomplexen in Verbindung steht, und daß durch Anlagerung von Jodalkyl dieses Stickstoffatom asymmetrisch im Sinne von Le Bel, Pope, Wedekind, Jones und Scholtz werden muß[1]). Besonders die Arbeiten des letzteren haben gelehrt, daß beim Asymmetrischwerden des Stickstoffs durch Anlagerung von Jodalkyl an tertiäre Basen, die bereits ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthalten, zwei in Schmelzpunkt, Löslichkeit und Drehungsvermögen verschiedene Körper entstehen können, die Scholtz als α- und als β-Verbindung bezeichnet, und von der die α-Verbindung bei längerem Erhitzen in die β-Verbindung übergeht. Solche diastereomere Derivate hat Scholtz von Alkylconiin und Alkylconhydrin erhalten, während naturelle Basen (Alkaloide) stets nur ein Additionsprodukt lieferten. Scholtz schließt daraus, „daß die Atomgruppierung des Coniins und Conhydrins, vielleicht wegen der zum Stickstoff orthoständigen Propyl- bezw. Oxypropylgruppe, für das Auftreten der Isomerie besonders günstig ist", oder, wie Scholtz sich später ausdrückt, „daß die ringförmige Konstitution und der zum Stickstoff orthoständige Substituent zusammen mit der durch das optisch-aktive Kohlenstoffatom bedingten Asymmetrie des Moleküls eine für das Auftreten von Isomeren besonders geeignete Konstellation darstellen". Vielleicht ist aber in erster Linie die Nachbarschaft des asymmetrischen Kohlenstoffatoms zum asymmetrischen Stickstoffatom für das Verhalten der genannten Basen verantwortlich zu machen, wie die am α-Methyl-α'-Phenyl-Piperidin von Scholtz ausgeführten Versuche bereits vermuten lassen. Im Tetrahydroberberin ist nun das asymmetrische

[1]) Ber. **33**, 1003; Zeitschr. f. physik. Chem. **45**, 246 (1903); Trans. chem. Soc. **77**, 127 (1899) und **79**, 828 (1901); Ber. **37**, 2727 (1904); Trans. chem. Soc. **83**, 1400 (1903); Proc. Cambr. Phil. Soc. **22**, 466 (1904); Ber. **37**, 3627 und **38**, 595; Arch. d. Pharm. **242**, 568 (1904); Ber. **38**, 1289 (1905); Ber. **40**, 685 (1907).

Kohlenstoffatom dem Stickstoff ebenfalls benachbart[1]), so daß an die Möglichkeit stereomerer Jodalkylate gedacht werden darf. Tetrahydroberberin ist nun zwar an sich inaktiv; es kann aber, wie ich früher in diesem Archiv gezeigt habe, in d- und l-Canadin gespalten werden. Es liegt daher die Möglichkeit vor, daß bei der Anlagerung von Jodalkyl vier verschiedene Körper entstehen, wie das nachstehende Schema lehrt:



Additionsprodukt von Jodalkyl an Hydroberberin.

Es wird also ein Gemisch aus zwei razemischen Verbindungen auftreten können. Da ferner, wie S c h o l t z an seinen Verbindungen gezeigt hat, die α-Körper beim Erhitzen eine Umlagerung in β-Körper erfahren, ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß die aus dem ursprünglichen Additionsprodukt von Jodalkyl an Hydroberberin durch Einwirkung von Silberoxyd erhaltene freie Base ein Gemisch von α- und β-Verbindung war und beim Erhitzen in die reine β-Form überging. Dann könnte das von L i n k durch Behandeln von Alkylhydroberberin - L i n k mit Jodalkyl erhaltene Hydroberberinalkyljodid das Jodid der reinen β-Verbindung gewesen sein und so diese eigenartige Isomerie eine unzweideutige Erklärung finden.

Eine sichere Erkenntnis konnte nur gewonnen werden, wenn die von den Schülern E. S c h m i d t's ausgeführten Versuche an den optisch-aktiven Hydroberberinen, den Canadinen, wiederholt wurden. Es stellte sich dabei zunächst heraus, daß bei der Anlagerung von Jodäthyl an die Canadine stets zwei in Löslichkeit, Schmelzpunkt und Drehungsvermögen verschiedene Jodäthylate

[1]) Inzwischen sind in meinem Institute durch Anlagerung von Jodalkyl an Corydalin, welches zwei dem Stickstoff benachbarte asymmetrische Kohlenstoffatome enthält, zwei isomere Additionsprodukte erhalten worden.

entstanden, von denen die niedriger schmelzende nach dem Vorgange von Scholtz als die α-Verbindung bezeichnet wurde.

Ebenso, wie Scholtz gefunden hatte, entstand die α-Verbindung stets in erheblicherer Menge als die β-Verbindung. Das Verhältnis beider zueinander war immer das gleiche. Durch längeres Erhitzen auf eine dem Schmelzpunkt naheliegende Temperatur ging die α-Verbindung in die β-Verbindung über, während ein umgekehrter Vorgang von uns ebensowenig beobachtet werden konnte, wie seinerzeit von Scholtz. Die β-Verbindung ist also die stabile. Letztere vermag übrigens anscheinend in zwei verschiedenen Krystallformen zu krystallisieren, wie am Jodid, Chlorid und Nitrat beobachtet wurde.

Die Differenzen zwischen α- und β-Verbindung sind ziemlich erheblich:

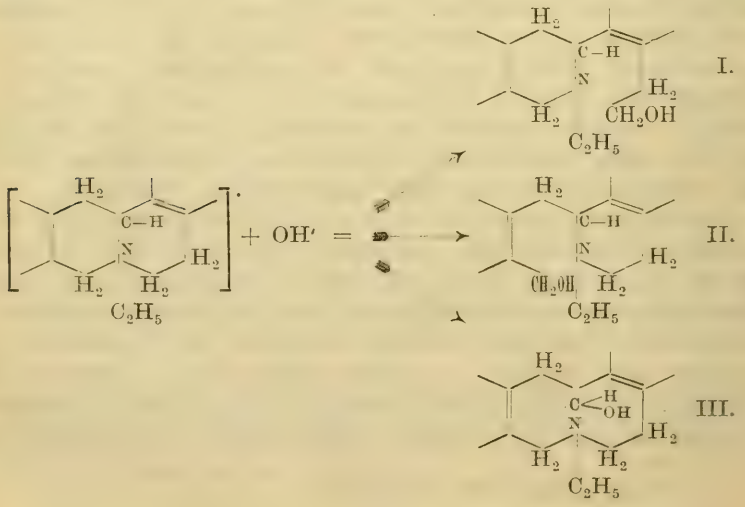
	Schmelzpunkt	$[\alpha]_D^{20}$
d- und l-α-Jodäthylat . . .	187° C.	92,2°
d- und l-β-Jodäthylat . . .	225° C.	115,7°

Eine Vereinigung der aktiven α-Verbindungen und der aktiven β-Verbindungen zu den entsprechenden razemischen Körpern lieferte das Resultat, daß die razemischen β-Verbindungen in ihren Eigenschaften im großen und ganzen den von Link für die Salze der durch Trocknen bei 100° umgelagerten Base angegebenen glichen, während ein Gemisch aus der razemischen α- und β-Verbindung sich als identisch mit dem durch direkte Anlagerung von Jodäthyl an Hydroberberin gewonnenen Hydroberberinäthyljodid erwies. Es besaß dieselben äußeren Eigenschaften und denselben Schmelzpunkt. Die Vermutung, daß in den von Gaze und Link untersuchten echten, quartären Ammoniumsalzen des Hydroberberins ein Gemisch von razemischen α- und β-Verbindungen vorlag, von denen durch das längere Erhitzen im Wasserstoffstrome bei 100° (freie Base) der der α-Verbindung entsprechende Teil in die β-Verbindung überging, fand hierdurch seine Bestätigung. Die in der tabellarischen Uebersicht[1]) von Link mitgeteilten Unterschiede der Salze ist also verständlich. Dies trifft aber nicht zu für die von ihm als Aethylhydroberberin bezeichnete umgelagerte Base; denn sie müßte als quartäre Base im allgemeinen dieselben Eigenschaften wie die von ihm Aethylbase des Hydroberberins genannte Base besitzen; sie müßte stark alkalisch reagieren, in Wasser leicht löslich sein und Kohlendioxyd aus der Luft aufnehmen, während sie nach Link ganz neutral reagiert. Link kann also

[1]) Dieses Archiv **230**, 319 (1892).

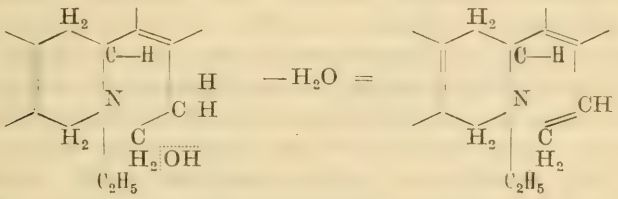
wohl nur entweder die Carbinol- (Pseudo-) Base oder, wie schon oben als Vermutung ausgesprochen wurde, ebenso wie wahrscheinlich Gaze, ein salzsaures Salz in den Händen gehabt und dieses für die freie Base angesprochen haben. Die letztere Annahme ist wahrscheinlich die zutreffende. Denn einesteils sprechen die Analysen nicht für eine Carbinolbase. Eine solche würde die Formel $C_{22}H_{27}NO_5$ besitzen und wahrscheinlich wasserfrei krystallisieren. Auch würde sie niemals völlig neutral reagieren können, sondern sie müßte, z. B. in verdünntem Alkohol gelöst, anfänglich schwach alkalisch sein und allmählich durch Uebergang in die echte Ammoniumbase bis zum Gleichgewichtszustande stark alkalische Reaktion annehmen. Mehr wie Vermutungen kann ich leider nicht geben, da die zahlreichen Versuche meines Mitarbeiters, des Herrn Voß, die von Gaze und Link beschriebene Base zu erhalten, weder bei genauer Befolgung der von diesen Autoren gegebenen Vorschrift noch nach abgeändertem Verfahren zu diesen Körpern führten, sondern stets nur zu einer Base, die als Anhydrobase aufzufassen ist und sich in ihren Eigenschaften im wesentlichen mit den von Court angegebenen decken. Es scheint, daß die primär aus der echten Ammoniumbase entstehende Carbinolbase sehr unbeständig ist und sofort durch Wasserabspaltung in die Anhydrobase übergeht.

Die Konstitution dieser letzteren blieb noch zu ermitteln. Das Formelbild des Tetrahydroberberins lehrt, daß für die Bildung der primären Carbinolbase drei Möglichkeiten existieren, wie nachstehendes Schema lehrt:

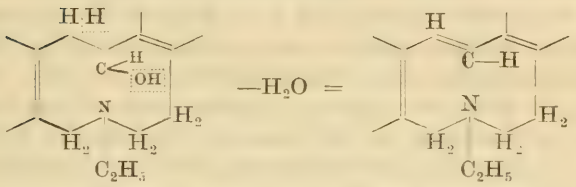


Von diesen Möglichkeiten scheidet die unter II skizzierte von vornherein aus, da sie die Bildung einer Anhydrobase[1]), die tatsächlich beobachtet worden ist, nicht zuläßt. Eine Wasserabspaltung kann nur bei den Formeln I und III eintreten:

Ia



IIIa



Es blieb also zwischen diesen beiden Formeln für die Anhydrobase die Entscheidung zu treffen. Dies konnte wiederum mit Hilfe des Canadins geschehen; denn wie ein Blick auf die vorstehenden beiden Formeln sofort erkennen läßt, bleibt bei der nach Reaktion Ia entstehenden Anhydrobase das fettgedruckte, asymmetrische Kohlenstoffatom unberührt, während es nach Reaktionsgleichung IIIa symmetrisch wird. War also die Anhydrobase aus Canadinäthyljodid optisch aktiv, so mußte die nach Reaktionsgleichung Ia entstehende Formel der Anhydrobase zukommen, und im anderen Falle die nach Gleichung IIIa.

Der Versuch hat im letzteren Sinne entschieden[2]), wenn es auch den Anschein hat, als ob wenigstens vorübergehend entweder eine Anhydrobase nach Gleichung Ia oder eine Carbinolbase nach Gleichung I oder II entstände. Denn als die aus l-Canadinäthyljodid dargestellte Ammoniumbase in wässeriger Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft, darauf in salzsäurehaltigem Wasser gelöst und nach dem Alkalisieren mit Ammoniak mit Aether ausgeschüttelt wurde, ließ der Aether, der nur Carbinolbase und Anhydrobase aufnehmen kann, eine ziemlich erhebliche optische

[1]) Vergl. Stransky, Monatsh. f. Chem. 9, 751 (1888); Claus.

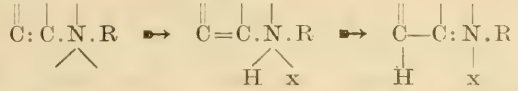
[2]) Eine ähnliche Aufspaltung haben Moureau und Valeur bei dem Sparteiniumhydroxyd beobachtet. C. r. 145, 815 (1907).

Aktivität erkennen. Als aber die Lösung in Aether verdunstet und der Verdunstungsrückstand aus Aceton wiederholt umkrystallisiert wurde, resultierte eine völlig inaktive Anhydrobase vom Schmelzpunkt 132,5°, die mit der aus Hydroberberinäthyljodid dargestellten durchaus identisch war. Späteren Versuchen muß die Feststellung vorbehalten bleiben, worauf die optische Aktivität der ursprünglichen Aetherausschüttelung zurückzuführen ist.

Auf die Eigenschaften der Anhydrobase muß noch etwas näher eingegangen werden, da aus ihnen die Beobachtungen der früheren Autoren wenigstens teilweise eine Interpretation finden.

Die Anhydrobase bildet wasserfreie, weiße Krystalle vom Schmelzpunkt 132,5°, die in Wasser kaum, in Alkohol schwer löslich sind, durch Feuchtigkeit und Kohlendioxyd der Atmosphäre nicht verändert werden und nur sehr schwach alkalische Reaktion besitzen. Abgesehen vom Schmelzpunkt stimmt hierin die Anhydrobase mit dem von Court dargestellten „Hydroberberinäthylhydroxyd", welches bei 165° schmilzt, überein, eine Unstimmigkeit, die um so mehr noch der Aufklärung bedarf, als das Produkt, welches durch Trocknen der Ammoniumbase im Wasserstrome erhalten wird und anscheinend im wesentlichen Anhydrobase ist, stets zu 162—163° schmelzend gefunden wurde. Die Vermutung, daß die Base, beim Umkrystallisieren aus Aceton letzteres als Krystallaceton aufnahm, hat durch die Analyse nicht bestätigt werden können. Die Salze unserer Anhydrobase glichen denen von Court dargestellten. Es soll noch daran erinnert werden, daß Schreiber die Court'sche Base ebenfalls nicht erhalten hat. Court hat seine Base aus Alkohol umkrystallisiert, während wir Aceton gewählt haben. Ist es wahrscheinlich, daß beim Umkrystallisieren aus Alkohol die Anhydrobase, die höchstwahrscheinlich Court zunächst in den Händen gehabt hat, eine Veränderung erfahren kann? Obwohl es zunächst nicht so scheint, ist dies doch der Fall, wie ad hoc festgestellt wurde. Wurde die Anhydrobase einige Zeit mit Alkohol erwärmt, so löste sie sich allmählich auf, und an Stelle der zunächst nur schwach alkalischen Reaktion trat eine stark alkalische ein. Wurde dann die Lösung freiwillig verdunstet, so brauste der Rückstand beim Uebergießen mit Säuren auf — er war also kohlensäurehaltig geworden — und die so entstandene Salzlösung gab mit Ammoniak oder Kalilauge keine Fällung mehr. Die tertiäre Base war also wieder in das Salz einer quartären Base übergegangen, indem vermutlich durch Wasseraufnahme erst die Carbinolbase und daraus unter dem Einfluß der Luftkohlensäure das Karbonat der echten Ammoniumbase entstanden war.

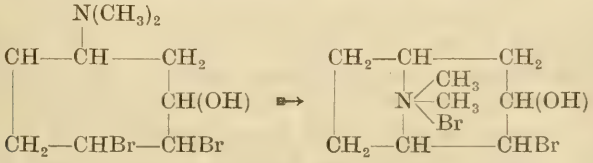
Die gleiche Beobachtung ist von Decker und Klauser[1]) an den Alkylisopapaverinen gemacht worden. Hier gibt Decker folgende Deutung:



d. h. die doppelte Bindung zwischen den beiden Kohlenstoffatomen und die additiven Valenzen des nur dreifach gebundenen Stickstoffes verhalten sich wie ein konjugiertes System von Restvalenzen. x kann OH oder ein Säurerest sein.

Auf den vorliegenden Fall übertragen, ergibt sich, daß die Anhydrobase aus wasserhaltigen Lösungsmitteln, z. B. Alkohol, Wasser aufnehmen und in die Ammoniumbase übergehen kann, und daß sie bei der Behandlung mit Säuren zunächst Salze der Anhydrobase liefert, welche dann durch Ringschluß unter Aufhebung einer Doppelbindung in Salze der Ammoniumbase übergehen.

Doch würde für die Umwandlung der Anhydrobase in das Salz der quartären Base auch die von Willstätter[2]) in seiner Arbeit über die Alkamine der Tropingruppe gegebene Erklärung in Betracht kommen können. Dort lieferte das des-Methyltropin durch Anlagerung von Brom ein Dibromid, welches, aus seinem Salz in Freiheit gesetzt, schon bei gewöhnlicher Temperatur leicht durch intramolekulare Alkylierung in schön krystallisierendes quartäres Bromid nach folgendem Schema überging:

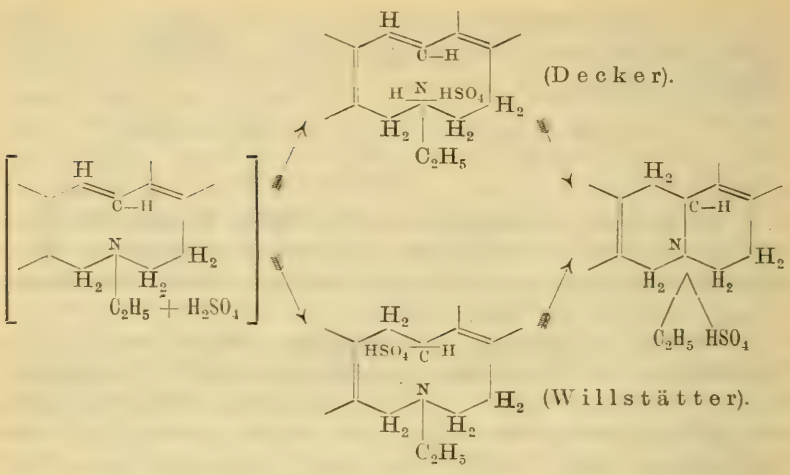


In dem folgenden Formelbild sind diese beiden möglichen Fälle veranschaulicht; das Endprodukt würde in jedem Falle dasselbe sein.

Der Uebergang findet selbst unter dem Einfluß von Säuren nur allmählich statt, wie schon aus dem Umstande geschlossen werden kann, daß die Salze der Anhydrobase nicht nur isolierbar, sondern auch recht beständig sind. Danach ist es also wohl denkbar, daß die Court'sche Base durch das Umkrystallisieren aus Alkohol

---

[1]) Ber. **37**, 520 (1904).
[2]) Ann. **326**, 4 (1902).



bereits eine Umwandlung erfahren hat, indem vielleicht die Carbinolbase entstand. Die Beobachtungen, welche beim Trocknen des Karbonats der Ammoniumbase gemacht wurden, sprechen dafür, daß dabei eine geringe Menge Carbinolbase (2—11%) gebildet wird. Schreiber hat möglicherweise letztere fast ausschließlich gehabt; denn sein Bikarbonat von der Formel $C_{20}H_{21}NO_4 . C_2H_5 . HCO_3 + 5\,H_2O$ verlor beim Trocknen 26—26,8%, während für den Uebergang in die Anhydrobase 29,3% berechnet sind, wie von uns auch tatsächlich gefunden worden ist.

Zum Schluß sei noch hervorgehoben, daß die Darstellung einer karbonatfreien Ammoniumbase äußerst schwierig ist. In einem Falle haben wir eine kleine Menge kohlensäurefreies Produkt erhalten. Dieses war aber nicht krystallisierbar, und es ist auch nach allem nicht wahrscheinlich, daß die Ammoniumbase krystallisiert erhalten werden kann, da sie beim Eindunsten der Lösung schon vorher teilweise in Carbinol- oder Anhydrobase übergehen wird.

Das Ergebnis der nachstehenden Experimentalstudie von A. Voß kann also dahin zusammengefaßt werden:

1. Das Aethyl-Hydroberberiniumhydroxyd existiert in zwei stereomeren Formen. Das direkte Jodäthyladditionsprodukt ist ein Gemisch der beiden razemischen Formen.

2. d- und l-Hydroberberin (= Canadin) lieferte die entsprechenden optisch aktiven Formen. Die α-Verbindung geht beim Erhitzen in die β-Verbindung über.

3. Der durch Vereinigung von d- und l-β-Verbindung entstehende Razemkörper ist identisch mit der durch Erhitzen von Aethyl-Hydroberberiniumhydroxyd entstehenden umgelagerten Base.

4. Aethyl-Hydroberberiniumhydroxyd geht beim anhaltenden Trocknen, teilweise sogar schon beim Eindampfen der Lösung im Vakuum in eine Anhydrobase über, deren Konstitution (s. S. 51) mit Hilfe der Canadinverbindungen festgestellt werden konnte.

5. Die Existenz einer Carbinolform ist nicht sicher festgestellt.

Experimenteller Teil.

Von A. Voß.

Darstellung von Tetrahydroberberin.

Das Berberinsulfat wurde zunächst nach den Angaben von Hlasiwetz und v. Gilm[1]) auf Hydroberberin verarbeitet.

Je 40 g Berberinsulfat wurden in einem Rundkolben in 2000 g Wasser suspendiert, und das Gemisch mit 90 ccm Schwefelsäure, und, zwecks leichterer Lösung, mit 120 ccm Eisessig versetzt. Nach dem Hinzufügen von viel mit Platinchlorid angeätztem, gekörntem Zink wurde der Kolben sodann mit aufgesetztem Trichter der Temperatur des Wasserbades überlassen, bis die Farbe der Flüssigkeit hellgrünlichgelb geworden war, wozu ungefähr 8—9 Stunden erforderlich waren. Nach dem Erkalten wurde filtriert und das Filtrat mit starkem, pyridinfreiem Ammoniak im starken Ueberschuß versetzt, wobei die hydrierte Base sich in großen, weißlichen Flocken abschied und das gleichfalls zuerst ausfallende Zinkhydroxyd wieder in Lösung ging. Die Flüssigkeit erwärmte sich hierbei stark und mußte daher, um eine Braunfärbung der Base zu vermeiden, gut gekühlt werden.

Der fast weiße Niederschlag wurde nach 24 stündigem Stehen abgesaugt, mit ammoniakhaltigem Wasser ausgewaschen, im Wassertrockenschrank getrocknet, fein verrieben und in Chloroform gelöst. Nachdem diese Lösung gut abgesetzt hatte, wurde sie filtriert, vom Ueberschuß des Lösungsmittels durch Destillation befreit und nach dem Erkalten mit Alkohol überschichtet, wobei das Hydroberberin in gut ausgebildeten, gelblich gefärbten Krystallen erhalten wurde. Letztere wurden zwecks Reinigung nach dem Zerreiben aus Alkohol umkrystallisiert.

Das so gewonnene Tetrahydroberberin stellte ein feines, weißliches Krystallpulver dar, welches den Schmelzpunkt 166.5° besaß.

[1]) Ann. d. Chem. Suppl. 2, 191.

Spaltung des Hydroberberins in d- und l-Canadin, sowie Versuche zur Erhöhung der Ausbeute.

Bei seinen Spaltungsversuchen war J. Gadamer vom salzsauren Hydroberberin ausgegangen und zwar hatte er auf 2 Mol. Hydroberberinchlorid 1 Mol. des d-bromkampfersulfosauren Ammons zur Anwendung gebracht. Um die auf Dissoziation des Chlorids beruhende Abscheidung freier Base zu verhindern, hatte er die wässerige etwa 2% ige Lösung mit etwa 10% Alkohol versetzt. Als er dann zu dieser Flüssigkeit eine Lösung des Ammonsalzes hinzufügte, schied sich d-bromkampfersulfosaures Canadin zusammen mit dem Salze des unverändert gebliebenen Hydroberberins aus. Nach Beendigung der Reaktion wurde noch 1—2 Minuten im Kochen erhalten und dann sofort der Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat schied nach einiger Zeit noch kleine Mengen des genannten Salzes aus. Die vereinigten Salzmengen wurden in Wasser suspendiert, mit Ammoniak stark alkalisch gemacht und mit einem Gemisch aus Chloroform und Aether, welches schwerer als Wasser war, ausgeschüttelt. Die Chloroform-Aether-Mischung enthielt die rechtsdrehende Base.

Die von dem ausgeschiedenen Salz abfiltrierte Mutterlauge, welche außer Chlorammonium im wesentlichen nur salzsaure Alkaloide enthielt, wurde in der gleichen Weise behandelt. Die Chloroform-Aether-Mischung enthielt nun die linksdrehende Base.

Zwecks Isolierung der Basen, welche sich bei der d- und l-Form vollkommen gleich gestaltete, wurden die Chloroform-Aetherlösungen auf ein kleines Volumen abdestilliert, mit absolutem Alkohol versetzt und zur Entfernung der letzten Anteile von Chloroform auf dem Wasserbade erwärmt. Dabei schied sich zunächst Hydroberberin aus, während in den Mutterlaugen die Canadine übersättigte Lösungen bildeten. Nach dem Auskrystallisieren konnten die Canadine gereinigt werden.

Auf die oben angegebene Weise erhielt Gadamer Ausbeuten, die etwa 20—25% des angewendeten Hydroberberins entsprachen.

Um festzustellen, ob durch eine Abänderung der Methode größere Ausbeuten erzielt werden könnten, wurden dann von Gadamer noch weitere Versuche angestellt und festgestellt, daß die Ausbeuten an d- und l-Canadin um so besser waren, je konzentriertere Lösungen angewendet wurden. Dem war aber natürlich durch die Anwendung des Hydroberberinchlorids eine Grenze gesetzt.

Da ich für meine Arbeit größerer Mengen der beiden Antipoden bedurfte und die Herstellung ziemlich zeitraubend ist, so wurden zunächst die Versuche zur Erhöhung der Ausbeute wieder aufgenommen, und zwar ging ich zunächst gleichfalls vom Chlorid aus, welches durch Auflösen von Hydroberberin in der berechneten Menge Normal-Salzsäure, eindampfen und krystallisieren lassen, hergestellt wurde.

Bemerkt sei hier noch, daß die Trennung der gebildeten Canadine von dem unveränderten Hydroberberin nach der oben angegebenen Methode von Gadamer erfolgte, an Stelle des Chloroform-Aether-Gemisches zur Lösung der Canadine kam jedoch reines Chloroform zur Anwendung.

Um zu ermitteln, ob außer den Konzentrationsverhältnissen der Lösungen noch die Temperatur eine Rolle spielte, wurde zunächst als Lösungsmittel Alkohol gewählt und dadurch die Reaktionstemperatur herabgesetzt.

1. Versuch. 2 g salzsaures Hydroberberin wurden in 70%igem Alkohol heiß gelöst und mit einer alkoholischen Lösung von 0,9 g bromkampfersulfosaurem Ammon auf einmal versetzt. Es bildete sich hierbei erst nach längerem Stehen ein Niederschlag, der nach 24 Stunden abgesaugt werden konnte und mit Wasser aufgeschwemmt wurde. Aus dieser Mischung wurde durch Zusatz von Ammoniak die Base in Freiheit gesetzt, letztere durch mehrfaches Ausschütteln mit Chloroform in diesem gelöst, auf 100 ccm aufgefüllt und die Lösung polarimetrisch geprüft. Das Filtrat mit dem salzsauren Links-Canadin wurde der gleichen Behandlung unterworfen.

Die gefundenen Ablenkungen im 2-Dezimeterrohr betrugen nur + und — 0,35° und da das spezifische Drehungsvermögen des Canadins nach den Untersuchungen Gadamers + und — 298,2° beträgt, so berechnet sich aus der Formel:

$$c = \frac{100\,\alpha}{l[\alpha]_D} = \frac{100\,.\,0{,}35}{2\,.\,298{,}2}$$

die Konzentration der Lösungen mit 0,0587%.

Wäre die Spaltung quantitativ verlaufen, so hätten 0,9028% gefunden werden müssen, da 1 g Hydroberberinchlorid 0,9028 g freier Base entspricht. Es waren also nur etwa 6,5% zerlegt worden. Eine Herabsetzung der Temperatur bewirkte also auch eine erheblich verminderte Ausbeute.

Bei den nächstfolgenden Versuchen wurde als Lösungsmittel Wasser verwendet und die Temperatur durch mehrstündiges Erhitzen der gleichen, wie bei Versuch 1 angegebenen Substanzmengen, im Druckfläschchen im Autoklaven auf mehrere Atmosphären Ueberdruck gesteigert.

2. Versuch. 2 g Salz; 10 ccm Wasser. Ueberdruck: 2 Atmosphären. Dauer der Einwirkung: 2 Stunden.

Die Untersuchung der beiden Chloroformlösungen ergab als Drehungswinkel α + und — 1,2°, woraus sich die Konzentration mit 0,201% und die Menge des umgesetzten Hydroberberins mit 22,2% berechnet.

3. Versuch. Unter sonst gleichen Bedingungen wie bei Versuch 2 wurde die Dauer der Einwirkung auf 4 Stunden erhöht.

Die Drehungswinkel α der Chloroformlösungen waren + und — 1,9°. Die Konzentration daher 0,318% und die Menge des umgesetzten Hydroberberins 35,2%.

4. Versuch. 10 ccm Wasser. Ueberdruck: 3 Atmosphären. Dauer der Einwirkung: 4 Stunden. α = + und — 1,9°, c = 0,318%.

Die Ausbeute war also dieselbe wie bei Versuch 3, nämlich 35,2% des angewendeten Hydroberberins.

5. Versuch. 25 ccm Wasser. Ueberdruck: 2 Atmosphären. Dauer der Einwirkung: 4 Stunden. α = + und — 1,5°, c = 0,251%. Ausbeute: 27,8%.

Aus obigen Versuchen geht hervor, daß die Ausbeute durch Anwendung erhöhter Temperaturen und durch Herabsetzen der Menge des Lösungsmittels erheblich gesteigert werden konnte. Eine Anwendung dieser Methode schien jedoch nicht geboten, da anscheinend eine teilweise Zersetzung der gebildeten Canadine eingetreten war, was sich durch mehr oder weniger Dunkelfärbung der Chloroformlösungen erkennbar machte.

Es wurde daher versucht die Temperatur durch Anwendung eines geeigneteren Lösungsmittels und ohne Verwendung des Autoklaven zu steigern. Als ein solches erwies sich 30% ige Essigsäure, worin Hydroberberin leicht löslich ist.

6. Versuch. 2 g Hydroberberin wurden in 10 ccm obiger Essigsäure heiß gelöst und diese Lösung mit 1 g fein verriebenem bromkampfersulfosaurem Ammon auf einmal versetzt.

Die Ablenkungswinkel α der beiden Chloroformlösungen waren + und — 1,7°, die Konzentration demnach 0,285% und die Menge des umgesetzten Hydroberberins 28,5%.

7. Versuch. Unter sonst gleichen Verhältnissen wurde das bromkampfersulfosaure Ammon in 5 ccm Essigsäure gelöst und diese Lösung allmählich und tropfenweise in die siedende essigsaure Hydroberberinlösung einfließen gelassen. Erst nachdem etwa 4 ccm der Ammonlösung verbraucht waren, trat eine Fällung ein.

Die Ablenkungen betrugen + und — 1,4° und die Menge des umgesetzten Hydroberberins 23,3%.

8. Versuch. Die Menge des Lösungsmittels wurde auf 20 ccm erhöht und die siedende Lösung mit dem fein verriebenen Ammonsalz auf einmal versetzt, worauf sofort eine starke Fällung eintrat. Die Mischung wurde dann unter fortwährendem Umrühren noch 15 Minuten auf einer Asbestplatte erhitzt und nach dem Erkalten in der üblichen Weise

weiter behandelt. Die Ablenkungswinkel α der beiden Chloroformlösungen waren + und — 2,08° und die Menge der umgesetzten Base betrug demnach 34,9%.

Da auf diese Weise eine weitere erhebliche Steigerung der Ausbeute, als etwa 35%, nicht zu erreichen war, so wurden die Versuche abgebrochen und nach dem zuletzt angegebenen Verfahren größere Mengen von Hydroberberin auf d- und l-Canadin verarbeitet. Eine Zersetzung der gebildeten Canadine, wie sie bei der Behandlung im Autoklaven zu beobachten gewesen war, konnte nicht festgestellt werden.

Die so gewonnenen Canadine enthielten noch erhebliche Mengen von inaktiver Base und konnten durch Umkrystallisieren nur schwierig gereinigt werden, da ein Teil des Hydroberberins mit in Lösung ging. Als Lösungsmittel kam zuerst Alkohol zur Anwendung, doch erwies sich später eine Mischung aus 9 Teilen Alkohol und 1 Teil Aether als brauchbarer und nach je neunmaligem Umkrystallisieren stieg das Drehungsvermögen, welches als Reinheitskriterium angenommen wurde, der linksdrehenden Modifikation von — 265° auf — 297° und das der rechtsdrehenden von + 259,7° auf + 297°.

Von J. Gadamer war das Drehungsvermögen des d- und l-Canadins zu — 298,2° und + 297,43° angegeben worden, welche erstere Angabe durch die polarimetrische Untersuchung einer Canadinlösung, die aus naturellem Chlorid gewonnen worden war, bestätigt werden konnte. Das für diesen Versuch erforderliche Canadinchlorid verdankte ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. Dr. Linde in Braunschweig, wofür ich genanntem Herrn an dieser Stelle noch meinen besten Dank ausspreche.

Sowohl die rechts-, als auch die linksdrehende Modifikation des Canadins bildet in reinem Zustand fast weiße, feine Nadeln von seidenartigem Glanz, die sich allmählich gelb färben. Die Schmelzpunkte lagen übereinstimmend bei 132,5°.

Einwirkung von Jodäthyl auf d- und l-Canadin.

Zwecks Ueberführung der tertiären Canadine in die quartären Jodäthylate wurden die Basen zuerst mit überschüssigem Jodäthyl im Druckfläschchen eine Stunde im kochenden Wasserbade erhitzt, das überschüssige Jodäthyl abdestilliert und das Reaktionsprodukt in siedendem Alkohol gelöst. Später stellte sich dann heraus, daß der Alkylierungsprozeß schon bei niedrigerer Temperatur vor sich geht; die Canadine wurden daher mit viel Jodäthyl auf dem Wasserbade am Rückflußkühler gekocht. Die Basen lösten

sich hierbei zuerst im Jodäthyl auf, schieden aber schon nach kurzer Einwirkungsdauer gelbe, amorphe Massen aus, die sich mit der Zeit vermehrten. Nach etwa 1 Stunde schien der Prozeß vollendet zu sein, da eine weitere Abscheidung nicht zu beobachten war und das in der Masse blasig aufsteigende Jodäthyl nicht mehr gefärbt erschien. Um jedoch sicher zu sein, daß die Aethylierung vollständig vor sich gegangen war, wurde noch eine weitere Stunde erhitzt. Diese Methode hatte den Vorzug, daß man den Prozeß vollkommen überwachen konnte, wobei die Beobachtung gemacht wurde, daß das Reaktionsprodukt keine einheitliche Masse vorstellte, sondern sich zwei verschieden gefärbte Körper gebildet hatten.

Nachdem der Versuch beendet war, wurde das überschüssige Jodäthyl abdestilliert und das Jodäthylat in siedendem Alkohol gelöst.

Aus den erkalteten alkoholischen Lösungen, sowohl des d-, als auch des l-Canadinäthyljodids, schieden sich nach einiger Zeit feine, weiße, zu Drusen vereinigte Krystalle aus, die mit kleinen, derben, gelblichen Krystallen durchsetzt waren. Durch Abschlämmen und Umkrystallisieren aus Alkohol gelang es die verschiedenen Krystallformen voneinander zu trennen, da die eine Form darin löslicher war als die andere.

Heißes Wasser löste beide Formen gleich gut, desgleichen verdünnter Alkohol, weshalb sich diese beiden Lösungsmittel zur Trennung wenig eigneten; auch schieden sie sich aus Wasser zunächst amorph aus.

Aceton, Aether und Essigäther nahmen nur geringe Spuren davon auf.

Aus je 10 g Canadin, und zwar sowohl der rechts-, als auch der linksdrehenden Modifikation, wurden 8,5 g des in Alkohol leicht löslichen α-Salzes und 3,7 g des im gleichen Lösungsmittel schwer löslichen β-Salzes erhalten.

α-Canadinäthyljodide.

Die α-Jodäthylate stellten weiße, feine, zu Drusen vereinigte Nadeln dar, deren Schmelzpunkt nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol, sowohl im lufttrockenen, als auch wasserfreien Zustande, bei 187° lagen.

Zwecks Ermittelung des Wassergehaltes wurden die fein verriebenen Salze zunächst im Exsikkator über Schwefelsäure vorgetrocknet und dann bei 100° bis zur Gewichtskonstanz nachgetrocknet.

0,4022 g l-α-Canadinäthyljodid verloren 0,0212 g H_2O = 5,3% und 0,2636 g d-α-Canadinäthyljodid 0,0129 g H_2O = 4,9%.

Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4C_2H_5J + 1\frac{1}{2} H_2O$:	Gefunden:
H_2O = 5,2	5,1%

Zwecks Bestimmung des optischen Drehungsvermögens, welche bei allen hergestellten Salzen in übereinstimmender Weise geschah, wurde eine bestimmte Menge der Salze in 50%igem Alkohol gelöst und die Lösung bei 20° auf ein bestimmtes Volumen aufgefüllt. Die möglichst annähernd 1%ige Lösung wurde dann im Halbschattenapparat mit dreiteiligem Gesichtsfeld untersucht. Zur Anwendung gelangte ein Rohr, welches mit einem Mantel umgeben war, durch welchen während der Dauer der Beobachtung Wasser von einer Temperatur von 20° hindurchgeleitet wurde.

Die Ergebnisse waren folgende:

l-α-Canadinäthyljodid.

$c = 0{,}2558 : 24{,}9082$ ccm; $l = 2$ dcm. $\alpha_D^{20} = -1{,}88°$. $[\alpha]_D^{20} = -91{,}5°$.

d-α-Canadinäthyljodid.

$c = 0{,}2500 : 24{,}9082$ ccm; $l = 2$ dcm. $\alpha_D^{20} = +1{,}85°$. $[\alpha]_D^{20} = +92{,}2°$.

β-Canadinäthyljodide.

Die Schmelzpunkte der beiden in derben Krystallen erhaltenen isomeren Salze lagen übereinstimmend bei 225° und zwar sowohl im lufttrockenen, als auch wasserfreien Zustand.

Beim Umkrystallisieren dieser Verbindungen wurde regelmäßig ein kleiner Teil in feinen, gelben Nadeln erhalten, deren Schmelzpunkte und Drehungsvermögen jedoch mit den Werten übereinstimmten, welche die ursprünglichen derben Krystalle lieferten, sodaß es sich nur um eine andere Form derselben handeln konnte.

0,4830 g l-β-Canadinjodidäthylat verloren beim Trocknen 0,0014 g $H_2O = 0{,}3\%$ und 1,2129 g d-β-Canadinjodäthylat 0,0013 g $H_2O = 0{,}10\%$.

Beide Präparate waren demnach als wasserfrei anzusehen.

Die Bestimmung des Drehungsvermögens hatte folgendes Ergebnis:

l-β-Canadinäthyljodid.

$c = 0{,}2496 : 24{,}9082$ ccm; $l = 2$ dcm. $\alpha_D^{20} = -2{,}31°$. $[\alpha]_D^{20} = -115{,}3°$.

d-β-Canadinäthyljodid.

$c = 0{,}2523 : 24{,}9082$ ccm; $l = 2$ dcm. $\alpha_D^{20} = +2{,}33°$. $[\alpha]_D^{20} = +115{,}0°$.

Darstellung und Eigenschaften der razemischen Canadinäthyljodide.

Die zur Bestimmung des Drehungsvermögens verwendeten Lösungen der entsprechenden α- und β-Verbindungen wurden im molekularen Verhältnis vereinigt, auf dem Wasserbade eingedampft und der Krystallisation überlassen.

Razemisches α-Canadinäthyljodid.

Dieses Salz zeigte dieselben äußeren Eigenschaften wie die aktiven α-Salze und bildete feine weiße, zu Drusen vereinigte Nadeln. Auch der Schmelzpunkt war derselbe, nämlich 187°, während der Wassergehalt um 1 Mol. niedriger war.

0,5614 g verloren beim Trocknen 0,0128 g H_2O = 2,3%.

Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4C_2H_5J + \frac{1}{2} H_2O$:	Gefunden:
H_2O = 1,70	2,3%

Die Lösung des Salzes war optisch inaktiv.

Razemisches β-Canadinäthyljodid.

Gelbliche, feine Nadeln, die den oben beschriebenen beim Umkrystallisieren erhaltenen Nadeln der aktiven β-Verbindungen äußerlich glichen, doch lag der Schmelzpunkt etwas höher, nämlich bei 240°, auch war das Präparat nicht wasserfrei, sondern es krystallisierte, wie das razemische α-Salz, mit ½ Mol. Wasser.

0,7960 g verloren beim Trocknen 0,0186 g H_2O = 2,3%.

Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4C_2H_5J + \frac{1}{2} H_2O$:	Gefunden:
H_2O = 1,70	2,3%

Die Lösung war optisch inaktiv.

Ein mechanisches Gemisch aus gleichen Teilen des razemischen α- und β-Jodäthylats bestehend, ergab zunächst einen unscharfen Schmelzpunkt. Nachdem das Salz jedoch aus 70%igem Alkohol umkrystallisiert worden war, entstand ein anscheinend homogener Körper, der in feinen gelben Nadeln auskrystallisierte und dessen Schmelzpunkt zwischen 229 und 230° lag. Ein aus verdünntem Alkohol derselben Konzentration umkrystallisiertes Hydroberberinäthyljodid zeigte dieselbe Krystallform und den gleichen Schmelzpunkt, war also mit dem aus razemischen α- und β-Canadinäthyljodid bestehenden Gemisch als identisch anzusehen.

Zusammenstellung:

a) Aktive Canadinäthyljodide.

	−α	+α	−β	+β
Schmelzpunkt	187°		225°	
H_2O	1½ Mol.		0	
$[\alpha]_D^{20}$	−91,5°	+92,2°	−115,3°	+115,0°

b) Razemische Canadinäthyljodide.

	±α	±β
Schmelzpunkt	187°	240°
H_2O	½ Mol.	½ Mol.

Darstellung und Eigenschaften der Canadinäthylchloride.

Je 1 g der d- und l-α- und β-Canadinjodäthylate wurde in heißem Wasser gelöst, mit überschüssigem Chlorsilber versetzt, vom ausgefällten Jodsilber durch Filtration befreit und die klare, von Jod vollkommen freie Lösung unter Zusatz von wenig verdünnter Salzsäure auf dem Wasserbade zur Krystallisation eingedampft. Die Rückstände erstarrten zunächst zu einer gelatinösen Masse und wurden daher in absolutem Alkohol gelöst und mit reinem Aether überschichtet, worauf sich nach einigen Tagen gut ausgebildete Krystalle an den Wandungen der Gefäße angesammelt hatten.

α-Canadinäthylchloride.

Kleine, gelbliche Krystalle, deren Schmelzpunkte im lufttrockenen und wasserfreien Zustand übereinstimmend bei 233° lagen.

0,2048 g l-α-Chlorid verloren beim Trocknen 0,0180 g H_2O = 8,8% und 0,2686 g d-α-Chlorid 0,0230 g H_2O = 8,6%.

Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4C_2H_5Cl + 2\,H_2O$:	Gefunden:
H_2O = 8,2	8,7%

Ueber 100° erhitzt, gaben beide Salze kein Wasser mehr ab, sondern bräunten sich, woraus zu schließen war, daß schon Zersetzung eingetreten war.

Die Bestimmung des Drehungsvermögens hatte folgendes Ergebnis:

l-α-Canadinäthylchlorid.

c = 0,1868 : 24,9082 ccm; l = 2 dcm. α_D^{20} = — 1,91°. $[\alpha]_D^{20}$ = — 127,3°.

d-α-Canadinäthylchlorid.

c = 0,2184 : 24,9082 ccm; l = 2 dcm. α_D^{20} = + 2,25°. $[\alpha]_D^{20}$ = + 128,3°.

β-Canadinäthylchloride.

Durch Ueberschichten mit Aether wurden aus den alkoholischen Lösungen die Salze zuerst in prachtvollen, teils über zentimeterlangen Nadeln erhalten, die nach weiterem Stehen in kleine, derbe Krystalle übergingen. Wie bei den β-Jodiden, so konnte also auch hier das Auftreten zweier Krystallformen beobachtet werden.

Die Schmelzpunkte der lufttrockenen Chloride lagen bei 236° und die der wasserfreien bei 245°.

0,3987 g l-β-Chlorid verloren beim Trocknen 0,0337 g H_2O = 8,4% und 0,1946 g d-β-Chlorid 0,0162 g H_2O = 8,3%.

Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4C_2H_5Cl + 2\,H_2O$:	Gefunden:
H_2O = 8,2	8,4%

Auch diese Salze zersetzten sich, als sie über 100° erhitzt wurden.

Die Bestimmung des Drehungsvermögens hatte folgendes Ergebnis:

l-β-Canadinäthylchlorid.

c = 0,2216 : 24,9082 ccm; l = 2 dcm. $\alpha_D^{20} = -2{,}47°$. $[\alpha]_D^{20} = -138{,}8°$.

d-β-Canadinäthylchlorid.

c = 0,1448 : 24,9082 ccm; l = 2 dcm. $\alpha_D^{20} = +1{,}61°$. $[\alpha]_D^{20} = +138{,}5°$.

Razemische Canadinäthylchloride.

Zur Herstellung dieser razemischen Chloride wurden, wie bei den razemischen Jodiden, die zur Bestimmung des Drehungsvermögens verwendeten Lösungen der korrespondierenden α- und β-Salze in berechneten Mengen vereinigt, auf dem Wasserbade etwas eingedampft und zwecks Krystallisation beiseite gestellt.

Razemisches α-Canadinäthylchlorid.

Schwach gelbliche Krystalle, deren Schmelzpunkt und Wassergehalt mit denen der aktiven α-Salze übereinstimmte (233°).

0,2569 g verloren beim Trocknen 0,0207 g H_2O = 8,0%.

Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4C_2H_5Cl + 2H_2O$:	Gefunden:
H_2O = 8,2	8,0%

Die Lösung war optisch inaktiv.

Razemisches β-Canadinäthylchlorid.

Farblose Krystalle, deren Schmelzpunkt, im Gegensatz zu dem der aktiven β-Chloride, lufttrocken und wasserfrei bei 260° lag.

Der Wassergehalt des Präparates betrug jedoch gleichfalls 2 Mol., es verloren nämlich 0,1358 g beim Trocknen 0,0110 g H_2O = 8,1%.

Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4C_2H_5Cl + 2H_2O$:	Gefunden:
H_2O = 8,2	8,1%

Die Lösung war optisch inaktiv.

Zusammenstellung.

a) Aktive Canadinäthylchloride.

	−α	+α	−β	+β
Schmelzpunkt .	233°		(236° bezw. 245°)	
H_2O	2 Mol.		2 Mol.	
$[\alpha]_D^{20}$	−127,3°	+128,3°	−138,8°	+138,5°

b) Razemische Canadinäthylchloride.

	±α	±β
Schmelzpunkt .	233°	260°
H_2O	2 Mol.	2 Mol.

Darstellung und Eigenschaften der Canadinäthylnitrate.

Je 1 g der d- und l-α- und β-Canadinäthyljodide wurde in heißem Wasser gelöst, mit Silbernitratlösung im geringen Ueberschuß versetzt und die Flüssigkeit vom umgesetzten Jodsilber durch Filtration befreit. Das Filtrat wurde sodann zur Entfernung des überschüssigen Silbers mit Schwefelwasserstoff behandelt und, nachdem das abgeschiedene Schwefelsilber abfiltriert worden war, auf dem Wasserbade vorsichtig eingedampft. Da die Nitrate sämtlich in Wasser schwer löslich waren, so konnten sie leicht rein erhalten werden, jedoch war besonders darauf zu achten, daß kein zu großer Ueberschuß von Silbernitrat zugesetzt wurde, andernfalls sich die Lösungen beim Eindampfen, infolge der oxydierenden Wirkung der vorhandenen freien Salpersäure, leicht bräunten.

α-Canadinäthylnitrate.

Kleine, tafelförmige, etwas gelblich gefärbte Krystalle, die bei 145° in ihrem Krystallwasser schmolzen, dann wieder fest wurden und bei 220° unter Zersetzung nochmals schmolzen.

0,2682 g l-α-Nitrat verloren beim Trocknen 0,0168 g H_2O = 6,3% und 0,5279 g d-α-Nitrat 0,0313 g H_2O = 5,9%.

Berechnet auf $C_{20}H_{21}NO_4C_2H_5NO_3 + 1\frac{1}{2} H_2O$:	Gefunden:
H_2O = 5,9	6,1%

Die Bestimmung des optischen Drehungsvermögens hatte folgendes Ergebnis:

l-α-Canadinäthylnitrat.

c = 0,2426 : 24,9082 ccm; l = 2 dcm. $\alpha_D^{20} = -2{,}33°$. $[\alpha]_D^{20} = -119{,}6°$.

d-α-Canadinäthylnitrat.

c = 0,2480: 24,9082 ccm; l = 2 dcm. $\alpha_D^{20} = 2{,}41°$. $[\alpha]_D^{20} = 121{,}0°$.

β-Canadinäthylnitrate.

Große, tafelförmige, farblose Krystalle, die nach einiger Zeit in kleine Krystalle von rhombischen Umrissen übergingen.

Letztere schmolzen bei 135° in ihrem Krystallwasser, wurden dann wieder fest und schmolzen bei 235° abermals und unter Zersetzung.

0,2660 g l-β-Nitrat verloren beim Trocknen 0,0171 g H_2O = 6,4% und 0,2689 g d-β-Nitrat 0,0163 g H_2O = 6,1%.

Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4C_2H_5NO_3 + 1\frac{1}{2} H_2O$:	Gefunden:
H_2O = 5,9	6,2%

Die Lösungen der Salze zeigten folgende Drehungsvermögen:

l-β-Canadinäthylnitrat.

c = 0,2370 : 24,9082 ccm; l = 2 dcm. $\alpha_D^{20} = -2{,}47^0$. $[\alpha]_D^{20} = -129{,}8^0$.

d-β-Canadinäthylnitrat.

c = 0,2467 : 24,9082 ccm; l = 2 dcm. $\alpha_D^{20} = +2{,}59^0$. $[\alpha]_D^{20} = +130{,}7^0$.

Razemische Canadinäthylnitrate.

Die Darstellung dieser Salze erfolgte in gleicher Weise wie die der Jodide.

Razemisches α-Canadinäthylnitrat.

Kleine, tafelförmige, gelblich gefärbte Krystalle, die sich auch hinsichtlich des Schmelzpunktes und des Wassergehaltes nicht von den aktiven α-Nitraten unterschieden.

0,2130 g des Salzes verloren beim Trocknen 0,0121 g $H_2O = 5{,}7\%$.

Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4C_2H_5NO_3 + 1\frac{1}{2} H_2O$:	Gefunden:
$H_2O = 5{,}9$	5,7%

Die Lösung war optisch inaktiv.

Razemisches β-Canadinäthylnitrat.

Gelbliche Krystalle, die sich von den aktiven β-Salzen nur durch ihre optische Inaktivität unterschieden.

0,2618 g verloren beim Trocknen 0,0164 g $H_2O = 6{,}3\%$.

Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4C_2H_5NO_3 + 1\frac{1}{2} H_2O$:	Gefunden:
$H_2O = 5{,}9$	6,3%

Die Lösung war optisch inaktiv.

Zusammenstellung.

a) Aktive Canadinäthylnitrate.

	−α	+α	−β	+β
Schmelzpunkt .	(145° bezw. 220°)		(135° bezw. 235°)	
H_2O	1½ Mol.		1½ Mol.	
$[\alpha]_D^{20}$	−119,6°	+121,0°	−129,8°	+130,7°

b) Razemische Canadinäthylnitrate.

	±α	±β
Schmelzpunkt .	(145° bezw. 220°)	(135° bezw. 235°)
H_2O	1½ Mol.	1½ Mol.

Umwandlung von α- in β-Verbindung.

Bei der Bestimmung des Schmelzpunktes der α-Canadinäthyljodide war es aufgefallen, daß diese Salze sich beim Erhitzen nicht immer gleich verhielten. Wurde die Temperatur rasch auf die des Schmelzpunktes gebracht, so trat bei 187° glattes Schmelzen ein, während bei langsamer Steigerung der Temperatur bis auf diesen Punkt kein eigentliches Schmelzen zu beobachten war: die Masse nahm nur eine teigige Beschaffenheit an. Wurde dann weiter erhitzt, so zersetzte sich die Masse unter Braunfärbung und schmolz erst oberhalb 200°. Die gleiche Beobachtung konnte dagegen bei den β-Salzen nicht gemacht werden. Diese zeigten in jedem Falle die gleichen Schmelzpunkte.

Nun hatte sich schon seinerzeit M. Scholtz[1]) mit der Frage der Ueberführung der α- in die β-Verbindung beschäftigt, und es war ihm auch gelungen, dies an den Aethyl-Benzyl-Coniniumjodiden festzustellen. Es lag daher nahe, die obenstehend angegebene Erscheinung in diesem Sinne zu deuten.

Der Versuch wurde nun wiederholt und zwar, um den zersetzenden Einfluß der Luft zu verhindern, im beiderseits zugeschmolzenen Röhrchen. Die Substanz wurde ganz allmählich bis auf 187° erhitzt. Während aber unter gewöhnlichen Umständen bei dieser Temperatur glattes Schmelzen erfolgt war, fing das Salz jetzt erst an zu erweichen und wurde erst flüssig, als die Temperatur so weit gesteigert wurde, daß sie fast die der schmelzenden β-Verbindung erreicht hatte.

Um aber auch eine mit dieser Umwandlung in Verbindung stehende Erhöhung des Drehungsvermögens mit Sicherheit festzustellen, wurde der Versuch mit einer größeren Menge nochmals wiederholt.

Die erforderliche Menge von d-α-Canadinäthyljodid wurde in ein unten spitz ausgezogenes Reagenzglas gebracht und die darin befindliche Luft durch Wasserstoff verdrängt. Sodann wurde die Substanz ziemlich schnell im Paraffinbade auf 187° erhitzt, wobei sie sich verflüssigte. Die Temperatur wurde nun auf etwa 180—185° ermäßigt und etwa eine Stunde so gehalten, unter fortwährendem Hindurchleiten von Wasserstoff. Die anfänglich klare, flüssige Masse nahm eine zähflüssige Konsistenz an, wobei sie trübe und undurchsichtig wurde. Nach der angegebenen Zeit trat Schaumbildung ein, auch deutete eine allmähliche Braunfärbung auf Zersetzung hin, weshalb der Versuch abgebrochen wurde.

[1]) loc. cit.

Nach dem Erkalten wurde die Masse aus dem Glase entfernt, in verdünntem Alkohol gelöst und das Drehungsvermögen bestimmt.

$$c = 0{,}2885 : 24{,}9092 \text{ ccm}; \quad l = 2 \text{ dcm}.$$
$$\alpha_D^{20} = +2{,}43^0. \quad [\alpha]_D^{20} = +104{,}9^0.$$

Das spezifische Drehungsvermögen war also von $+92{,}2^0$, dem der ursprünglichen α-Verbindung, auf $+104{,}9^0$ gestiegen. Die Umwandlung war demnach keine vollkommene gewesen, denn in diesem Falle hätte das Drehungsvermögen $115{,}7^0$ betragen müssen, doch immerhin genügend beweisend, zumal das Endprodukt durch das lange Erhitzen bereits eine Zersetzung erfahren hatte, die auch bei vollkommenem Luftabschluß nicht gänzlich zu vermeiden war.

Hydroberberinäthyljodid.

Fein verriebenes Hydroberberin wurde mit überschüssigem Jodäthyl im verschlossenen Gefäß 2 Stunden bei einer Atmosphäre Ueberdruck im Autoklaven erhitzt, das überschüssige Jodäthyl nach dem Erkalten abdestilliert und das Reaktionsprodukt aus verdünntem (50% igem) Alkohol umkrystallisiert.

Das so gewonnene Hydroberberinäthyljodid bildete gelbliche Prismen, deren Schmelzpunkt lufttrocken bei 225—226° und wasserfrei bei 228—229° lag.

Ein aus stärkerem Alkohol umkrystallisiertes Präparat desselben Ausgangsmaterials wurde jedoch in feinen gelben Nadeln erhalten, deren Schmelzpunkt sich mit dem oben genannten deckte.

0,2993 g des Salzes über Schwefelsäure und dann bei 100° bis zum konstanten Gewicht getrocknet, verloren 0,0067 g $H_2O = 2{,}3\%$ und 0,7738 g 0,0134 g $H_2O = 1{,}7\%$.

Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4C_2H_5J + 2\frac{1}{2} H_2O$:	Gefunden:
$H_2O = 1{,}8$	2,0%

Der Wassergehalt des Hydroberberinäthyljodids scheint demnach, je nach dem Herstellungsverfahren, verschieden zu sein, denn es haben gefunden:

Hlasiwetz und v. Gilm	2 Mol.
Court	0 „
Schreiber, Gaze und Link . .	je 1 „

Hydroberberinäthylbisulfat.

Hydroberberinäthyljodid wurde in heißem Wasser gelöst und mit einer heiß gesättigten Lösung von Silbersulfat im geringen Ueberschuß versetzt. Nach dem Absetzen des gebildeten Jodsilbers wurde die überstehende klare Flüssigkeit auf Jod geprüft und, als letzteres nicht mehr nachweisbar war, abfiltriert. Das Filtrat

wurde zur Entfernung des überschüssigen Silbers mit Schwefelwasserstoff gesättigt, filtriert und so lange Kohlensäure in die Flüssigkeit eingeleitet, bis durch den Geruch kein Schwefelwasserstoff mehr nachweisbar war, worauf zur Krystallisation eingedampft wurde.

Das auf diese Weise gewonnene und durch Umkrystallisation aus Wasser gereinigte Hydroberberinäthylbisulfat bildete hellgelbe, feine Nadeln, deren Schmelzpunkt bei 270° lag.

0,5447 g des Präparates verloren beim Trocknen bei 100° 0,0012 g H_2O = 0,2%, es war demnach als wasserfrei anzusehen.

Die heiße, mit einigen Tropfen Salzsäure versetzte Lösung von 0,5435 g des Salzes gab mit Baryumchloridlösung versetzt einen Niederschlag von 0,2712 g Baryumsulfat.

Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4C_2H_5HSO_4$:	Gefunden:
SO_4 = 20,6	20,5%

Hydroberberinäthylammoniumbase.

Die Darstellung dieser Base, welche als Ausgangsmaterial für die herzustellende umgelagerte Base dienen sollte, wurde zunächst nach dem von Gaze und Link[1]) angegebenen Verfahren vorgenommen.

Hydroberberinäthyljodid wurde in 50%igem Alkohol gelöst und die Lösung allmählich mit so viel frisch bereitetem Silberoxyd versetzt, bis eine abfiltrierte Probe der Flüssigkeit keine Jodreaktion mehr gab. Die stark alkalisch reagierende Lösung der freien Base wurde nun, nachdem sie durch Filtration von Jodsilber und überschüssigem Silberoxyd befreit war, auf dem Wasserbade bei gelinder Temperatur bis auf ein kleines Volumen eingedampft und im Exsikkator über Aetzkalk der Krystallisation überlassen. Nach etwa 24 Stunden hatten sich Krystalle gebildet, die abgesaugt wurden. Die Mutterlaugen wurden mit Aceton überschichtet, und es konnten so weitere Mengen von Krystallen erhalten werden.

Die auf diese Weise gewonnene Aethylammoniumbase war jedoch nie kohlensäurefrei, auch gingen anscheinend Spuren von Silberoxyd mit in Lösung, die oxydierend wirkten und der Flüssigkeit eine dunkelbraune Färbung beim Eindampfen erteilten. Daher wurde das Darstellungsverfahren dahin abgeändert, daß vom Hydroberberinäthylbisulfat ausgegangen wurde, welches nach dem oben angegebenen Verfahren leicht rein zu erhalten war.

Das Sulfat wurde in verdünntem Alkohol gelöst und die Lösung mit einer berechneten Menge titrierten Barytwassers ver-

[1]) loc. cit.

setzt. Der entstandene Niederschlag von Baryumsulfat wurde abfiltriert und die Lösung zwecks Krystallisation eingedampft. Das Reaktionsprodukt bildete fast farblose Krystalltäfelchen. Ein kohlensäurefreies Präparat war jedoch auch nach diesem Verfahren nicht zu gewinnen.

Versuche zur Darstellung von Aethylhydroberberin-Link.

1. Versuch. Für diesen Versuch gelangte ein saures Karbonat der Aethylammoniumbase zur Anwendung, welches aus Hydroberberinäthyljodid durch Umsetzung mit Silberoxyd erhalten worden war. Der Trockenprozeß wurde jedoch zunächst nicht nach den Angaben der früheren Autoren (Schreiber, Gaze und Link) in der Liebig'schen Ente, sondern im Vakuum ausgeführt und zwar wurde ein weites Glasrohr benutzt, dessen eines Ende zugeschmolzen und dessen anderes Ende mit einem Aufnahmegefäß für das Trocknungsmaterial (P_2O_5) durch Anschliff verbunden war. Die Röhre befand sich ihrer ganzen Länge nach in einem kupfernen Kasten, welcher durch direkte Flamme erhitzt werden konnte. Zwecks Absorbierung von Kohlensäure wurde in die Röhre außer dem Porzellanschiffchen, welches die Substanz enthielt, noch ein mit festem Kaliumhydrat gefülltes Gefäß eingeführt.

Der Apparat wurde nun durch Anschluß an die Saugpumpe evakuiert und dann 4 Stunden auf eine Temperatur von 50—55° erwärmt.

0,7465 g Substanz hatten nach dieser Zeit 0,1153 g H_2O verloren = 15,4%, das Reaktionsprodukt färbte rotes Lackmuspapier noch stark blau, brauste mit Säuren noch auf und besaß einen Schmelzpunkt von 162—163°.

Die Temperatur wurde nun bis auf 95° gesteigert, wobei sich die Substanz leicht bräunte. Deshalb wurde die Temperatur auf 80° ermäßigt und dabei die Substanz, unter häufigem Evakuieren, 4 Stunden belassen und dann gewogen.

0,5121 g der Substanz mit 15,4% Verlust hatten jetzt 0,0496 g H_2O verloren, was einem Gesamtverlust von 23,6% gleichkam.

Der Schmelzpunkt des Reaktionsproduktes war unverändert geblieben, auch trat mit Säuren noch Kohlensäure-Entwickelung ein, dagegen war die Reaktion nur noch schwach alkalisch. Offenbar war also bereits eine Umlagerung vor sich gegangen.

Der gesamte Rückstand wurde nun in heißem Alkohol gelöst und die Lösung nach den Angaben von Link noch heiß mit Essigäther überschichtet, doch konnte keinerlei Krystallabscheidung,

auch nicht nach längerem Stehen, beobachtet werden. Wurde jedoch nun die Mischung der freiwilligen Verdunstung überlassen, so schieden sich farblose, spießige Krystalle ab, die in einer gelben harzartigen Masse eingebettet lagen. Als Reinigungsmittel erwies sich am vorteilhaftesten Aceton, welches die Verunreinigungen leichter löste als die Krystalle.

Der Schmelzpunkt der letzteren lag bei 128°. Es konnte also die Aethylbase Gaze's und Link's, welche den Schmelzpunkt von 240—245° besessen hatte, nicht vorliegen.

2. Versuch. Da der erste Versuch insofern nicht den gewünschten Erfolg hatte, als die Aethylbase des Hydroberberins nicht auskrystallisieren wollte, so wurde er im Vakuum mit einem Material derselben Herstellungsweise wiederholt, jedoch mit der Abänderung, daß der Trockenprozeß bis zur Gewichtskonstanz durchgeführt wurde. Getrocknet wurde zunächst bei einer Temperatur von 60° und gewogen in $2\frac{1}{2}$ stündigen Intervallen.

0,5430 g Substanz verloren nach $7\frac{1}{2}$ stündigem Trocknen 0,0884 g = 16,3%.

Hierauf wurde die Temperatur bei verstärktem Vakuum auf 85—90° gesteigert und so 10 Stunden weiter getrocknet. Nach dieser Zeit war Gewichtskonstanz eingetreten und die Substanz hatte einen Gesamtverlust von 0,1588 g = 29,3% erlitten.

Das Reaktionsprodukt war leicht bräunlich gefärbt, reagierte nur noch schwach alkalisch und war gänzlich frei von Kohlensäure, während der Schmelzpunkt derselbe war, wie der des Reaktionsproduktes vom ersten Versuch, nämlich 162—163°. Aus der heiß bereiteten alkoholischen Lösung konnte durch Ueberschichten mit Essigäther wiederum keine Aethylbase gewonnen werden, doch lieferte die Lösung beim Verdunsten Krystalle vom Schmelzpunkt 128°.

3. Versuch. Als Ausgangsmaterial für diesen Versuch diente ein Karbonat derselben Herkunft, wie es bei den ersten Versuchen Verwendung gefunden hatte. Getrocknet wurde jedoch nach den Angaben von Link in der Liebig'schen Ente mit vorgelegtem Chlorcalciumrohr, durch welche bei der Temperatur des siedenden Wasserbades getrockneter Wasserstoff hindurchgeleitet wurde. Gewogen wurde gleichfalls in $2\frac{1}{2}$ stündigen Intervallen: 0,4036 g Substanz verloren bei 10 stündigem Trocknen 0,0962 g = 23,8%.

Leider mußte dieser Versuch hier abgebrochen werden, sodaß nicht festgestellt werden konnte, ob bei weiterem Trocknen noch Gewichtsverlust eingetreten wäre. Das Reaktionsprodukt enthielt

jedenfalls noch erhebliche Mengen von Kohlensäure und unterschied sich in keiner Weise von dem des 1. Versuches. Eine Abscheidung von Aethylbase aus der alkoholischen Lösung trat nicht ein.

4. Versuch. 1,4110 g eines aus Hydroberberinäthylsulfat mittels Baryumhydroxyds hergestellten Karbonates verloren, in der Liebig'schen Ente im Wasserstoffstrome getrocknet, nach 2½ Stunden 0,2329 g = 16,5% und ergaben nach weiterem 15 stündigem Trocknen einen Gesamtverlust von 0,3734 g = 26,5%.

Trotz dieses langen Erhitzens enthielt das Präparat noch Kohlensäure, was sich beim Auflösen in heißem salzsäurehaltigem Wasser zu erkennen gab. Die Lösung wurde nun nach dem Erkalten mit pyridinfreiem Ammoniak übersättigt, wodurch eine starke, weiße, flockige Fällung entstand, ein Beweis, daß durch das Trocknen die Bildung einer tertiären Base eingetreten war, denn in der Lösung der ursprünglichen quartären Base bewirkte weder Ammoniak, noch Kalilauge eine Fällung. Die ammoniakalische Flüssigkeit wurde nun mit reinem Aether ausgeschüttelt, worin der Niederschlag vollkommen löslich war. Beim Verdunsten des Lösungsmittels wurde dann die tertiäre Base in Gestalt von weißen, feinen Nadeln vom Schmelzpunkt 126° erhalten; aus Aceton umkrystallisiert stieg letzterer auf 132,5°. Auch die aus den früheren Versuchen herstammenden Reaktionsprodukte besaßen, auf diese Weise gereinigt, den gleichen Schmelzpunkt.

5. Versuch. Bisher waren sämtliche Versuche zur Herstellung einer kohlensäurefreien Aethylammoniumbase erfolglos gewesen, da die Lösungen beim Eindampfen immer erhebliche Mengen dieses Gases absorbierten. Um dies zu vermeiden, wurde das Eindampfen im Vakuum vorgenommen. Eine durch Umsetzung mittels Baryumhydroxyds aus Hydroberberinäthylbisulfat frisch bereitete Lösung der freien Base wurde direkt in einen Kolben mit seitlichem Ansatzrohr filtriert. Letzteres war luftdicht mit einem Kühler und dieser mit einer Saugflasche verbunden, welche mit einer Wasserstrahlpumpe in Verbindung stand. Die zur Verhinderung des Stoßens in den Kolben geleitete Luft wurde zuvor durch eine mit festem Kaliumhydroxyd gefüllte Röhre geführt, um sie auf diese Weise nach Möglichkeit von Kohlensäure zu befreien. Wie sich später zeigte, war diese Vorsichtsmaßregel jedoch nicht ausreichend gewesen, denn das Reaktionsprodukt hatte trotzdem wiederum Kohlensäure aufgenommen.

Die Destillation geschah aus dem Wasserbade, und das zähflüssige Reaktionsprodukt wurde in heißem Aceton gelöst. Beim Erkalten dieser Lösung schieden sich reichliche Mengen feiner,

weißer Nadeln ab, die abgesaugt wurden. Aus den Mutterlaugen konnten durch Eindampfen noch weitere Mengen dieses Körpers erhalten werden. Der Schmelzpunkt dieser Krystalle lag bei 129 bis 130°, stieg beim Umkrystallisieren auf 132,5°; auch erwiesen sie sich als vollkommen identisch mit den bei den früheren Versuchen erhaltenen.

Die Mutterlaugen besaßen im Gegensatz zu dem auskrystallisierten Körper, der fast neutral reagierte, eine noch stark alkalische Reaktion und entwickelten, mit verdünnter Salzsäure versetzt, beträchtliche Mengen von Kohlensäure. Diese salzsaure Lösung erstarrte nach einiger Zeit zu einem Krystallbrei, der teils aus feinen, weißen, verfilzten Nadeln, teils aus derben, gelblichen Krystallen bestand, die durch mechanisches Auslesen, Abschlämmen und Umkrystallisieren getrennt und gereinigt werden konnten. Letztere waren in Wasser leicht löslich und erwiesen sich als quartäres Chlorid, während erstere in Wasser sehr schwer löslich waren und das Chlorid der tertiären Anhydrobase vorstellten.

6. Versuch. 1,3446 g aus Aethylbisulfat gewonnenes Karbonat wurde in der Liebig'schen Ente getrocknet und die Abzugsgase durch titriertes Barytwasser geleitet, um zugleich den Kohlensäuregehalt des Präparates zu ermitteln. Der zur Trocknung benutzte Wasserstoff wurde zunächst, zwecks Absorbierung von etwaiger Kohlensäure, durch eine 50%ige Aetzkalilauge geleitet und dann über Schwefelsäure getrocknet.

Nach 8stündigem ununterbrochenen Trocknen betrug der Verlust 0,3640 g = 27,1%. Die mit der Barytlösung beschickte Vorlage wurde nun gewechselt und die durch ausgeschiedenes Karbonat stark getrübte Lösung, nach dem Absetzen, mit Normal-Schwefelsäure titriert.

50 ccm dieser Lösung verbrauchten zur Neutralisation 12,8 ccm Normal-Schwefelsäure, und da 100 ccm der ursprünglichen Barytlösung 29,8 ccm Normal-Schwefelsäure entsprachen, so waren 29,8 — 2.12,8 = 4,2 ccm Normal-Schwefelsäure verbraucht worden. Die gefundene Menge Kohlensäure betrug demnach 4,2.0,022 = 0,0924 = 6,9%. Da dem sauren Karbonat der Aethylbase des Hydroberberins die Formel $C_{20}H_{21}NO_4C_2H_5HCO_3 + 5\,H_2O$ zukommt, wie dies schon von Schreiber festgestellt worden war, so hätte bei einem Gesamtverlust von 29,3% ($CO_2 + 6\,H_2O$) der Verlust an Kohlensäure allein 8,5% betragen müssen. Das Reaktionsprodukt wurde nun weitere 4 Stunden getrocknet und verlor dabei noch 0,0144 g, was einem Gesamtverlust von 0,3784 g = 28,1% gleichkommt. Hier wurde der Versuch abgebrochen, doch enthielt der Rückstand immer noch geringe Mengen von Kohlensäure.

Aethyl-Anhydrobase des Hydroberberins $C_{20}H_{20}(C_2H_5)NO_4$.

Da alle auf die Gewinnung der umgelagerten Base Link's hinzielenden Versuche ergebnislos verlaufen waren, so mußte davon Abstand genommen werden, diesen Körper in den Bereich der Untersuchungen hineinzuziehen, obwohl es im höchsten Grade wünschenswert gewesen wäre, zu ermitteln, ob die Aethylbase Link's identisch war mit der hypothetischen Pseudobase. Eine Umlagerung war bei dem Trocknungsprozeß unzweifelhaft vor sich gegangen, wie, ist bereits im theoretischen Teil erörtert worden, auch wurde dieses Umlagerungsprodukt in jedem Falle erhalten, gleichgültig, wie auch bei der Trocknung verfahren wurde.

Um nun einen Einblick zu gewinnen, ob und wie die Dauer der Trocknung einen Einfluß auf die Bildung dieses Umlagerungsproduktes hatte, wurden gewogene Mengen der getrockneten Base in salzsäurehaltigem Wasser gelöst und die tertiäre Base aus dieser Lösung durch Zusatz von pyridinfreiem Ammoniak ausgefällt. Die Mischung wurde dann so lange mit absolutem Aether ausgeschüttelt, bis sie an letzteren nichts mehr abgab, die ätherische Lösung in einen gewogenen Kolben filtriert und der Aether abdestilliert. Der Rückstand wurde sodann noch eine Stunde im Wassertrockenschrank erhitzt und der Kolben nach dem Erkalten zurückgewogen.

0,3986 g des vom 4. Versuch (Verlust 26,5%) herstammenden Reaktionsproduktes ergaben eine Ausbeute von 0,3539 g = 88,8% und 0,9358 g des vom 6. Versuch (Verlust 28,1%) herrührenden 0,9168 g = 98,0%.

Die Dauer des Trockenprozesses hatte also unzweifelhaft einen Einfluß auf die Bildung des Umlagerungsproduktes.

Der durch Umkrystallisieren aus Aceton gereinigte Körper besaß den Schmelzpunkt 132,5°.

Die Elementaranalysen der über Schwefelsäure getrockneten Substanz ergaben:

1. 0,1116 g = 0,2906 g CO_2 und 0,0714 g H_2O.
2. 0,2040 g = 0,5386 g CO_2 und 0,1296 g H_2O.
3. 0,1420 g = 0,3742 g CO_2 und 0,0873 g H_2O.
4. 0,1797 g = 0,4764 g CO_2 und 0,1132 g H_2O.

Berechnet für:	Gefunden:				
$C_{20}H_{20}(C_2H_5)NO_4$:	1.	2.	3.	4.	Mittel.
C = 71,9	71,0	72,0	71,9	72,3	71,8%
H = 6,8	7,2	7,1	6,9	7,1	7,1%

Während die umgelagerte Base Link's noch 1 Mol. Wasser enthalten hatte, ergab hier die Analyse die Gegenwart eines wasserfreien Körpers, was auch durch die Wasserbestimmung bestätigt wurde, denn 0,1534 g Substanz verloren beim Trocknen über Schwefelsäure und dann bei 100° 0,0012 g $H_2O = 0{,}8\%$. Bei dieser Temperatur hatte das Präparat jedoch schon eine Zersetzung erlitten, denn es zeigte bereits eine geringe Braunfärbung.

Auf befeuchtetes Lackmuspapier wirkte die Anhydrobase nur sehr schwach bläuend ein. In kaltem Wasser war sie so gut wie unlöslich, während heißes Wasser etwas mehr davon aufnahm. Diese Lösung nahm auf Zusatz von Phenolphthalein eine rote Farbe an, die beim Erkalten zunächst wieder verschwand, um nach längerem Stehen wieder und zwar stärker hervorzutreten (Karbonatbildung?). Verdünnter Alkohol löste die Base, und es färbte sich diese Lösung auf Zusatz von Phenolphthalein ebenfalls rot. Wurde sie jedoch mit viel Wasser verdünnt, so verschwand auch hier zuerst die Färbung, um nach einiger Zeit wieder stärker hervorzutreten.

Dieses Verhalten dürfte auf die allmähliche Rückbildung der echten Ammoniumbase zurückzuführen sein, ebenso wie die beim Behandeln der Anhydrobase mit starkem Alkohol beobachtete Erscheinung. Wurde nämlich die Base mit Alkohol gekocht, so löste sie sich auf und diese Lösung besaß dann eine stark alkalische Reaktion. Der freiwilligen Verdunstung überlassen, schieden sich farblose Krystalle ab, welche mit Säuren Kohlensäure entwickelten. Das aus der schwefelsauren Lösung dieses Karbonates gewonnene Sulfat besaß den Schmelzpunkt von 270°, denselben, welchen auch das quartäre Sulfat zeigte, während das tertiäre Sulfat bei 260° schmolz.

Einen weiteren Beweis für die Rückbildung der echten Ammoniumbase aus der Anhydrobase bildete auch der im folgenden beschriebene Versuch: Die Anhydrobase wurde mit Normal-Schwefelsäure behandelt, worin sie sich auflöste. Diese Lösung gab zunächst mit Kalilauge eine starke Fällung. Wurde nun die zur Umsetzung des Sulfats erforderliche Menge Barytwasser hinzugefügt, und dieselbe Manipulation mit Schwefelsäure und Barytwasser wiederholt, so gab die Lösung mit Kalilauge keine Fällung mehr, auch reagierte sie, im Gegensatz zum Ausgangsmaterial, stark alkalisch. Das aus dieser Lösung hergestellte Sulfat besaß den Schmelzpunkt von 270°, den des quartären Sulfates. Die stark schwefelsaure Lösung der Base entfärbte eine Kaliumpermanganatlösung 1:1000 momentan, es mußte also eine ungesättigte Verbindung vorliegen.

Chlorid der tertiären Aethyl-Anhydrobase.

Das Chlorid, durch Auflösen der Base in verdünnter Salzsäure erhalten, bildet ein weißes, feines, krystallinisches Pulver, welches in Wasser und Alkohol nur schwierig löslich ist. Dagegen ist die Löslichkeit des Präparates in mit Salzsäure angesäuertem Wasser und in heißem, verdünnten Alkohol erheblich größer. Der Schmelzpunkt des lufttrockenen Salzes lag bei 185°, ebenso der des bei 100° getrockneten.

0,4335 g Chlorid verloren beim Trocknen bei 100° 0,0039 g H_2O = 0,90%.

0,2359 g der so getrockneten Substanz gaben bei der Chlorbestimmung 0,0828 g Chlorsilber = 8,7% Cl.

Berechnet für $C_{20}H_{20}(C_2H_5)NO_4HCl$:	Gefunden:
Cl = 8,8	8,7%

Nitrat der tertiären Aethyl-Anhydrobase.

Aus dem etwas eingeengten und durch Einleiten von Schwefelwasserstoffgas vom überschüssigen Silber befreiten Filtrat der Chlorbestimmung krystallisierte das Nitrat in feinen, etwas grünlich gefärbten Krystallen aus, deren Löslichkeit in Wasser und Alkohol etwa die gleiche war, wie die des Chlorids. Aus heißem verdünnten Alkohol umkrystallisiert, besaß es den Schmelzpunkt von 165 bis 166° und erwies sich als wasserfrei.

0,1550 g Substanz verloren beim Trocknen bei 100° 0,0008 g H_2O = 0,05%.

Bisulfat der tertiären Aethyl-Anhydrobase.

Das Sulfat wurde durch Auflösen der Base in Normal-Schwefelsäure und vorsichtiges Eindampfen hergestellt. Es krystallisierte in feinen, schwach grünlich gefärbten Nadeln, deren Schmelzpunkt bei 260° lag, auch war es wasserfrei.

0,3012 g Substanz verloren beim Trocknen bei 100° 0,0012 g H_2O = 0,4%.

0,3006 g des getrockneten Salzes lieferte, in salzsäurehaltigem Wasser gelöst und die Lösung mit Baryumchloridlösung gefällt, 0,1518 g Baryumsulfat = 20,8% SO_4 und 0,2820 g der auf die gleiche Weise behandelten Substanz 0,1450 g Baryumsulfat = 21,1% SO_4.

Berechnet für $C_{20}H_{20}(C_2H_5)NO_4H_2SO_4$:	Gefunden:
SO_4 = 20,7	20,9%

Feststellung der Konstitution der Anhydrobase.

5 g linksdrehendes Canadin wurden mit überschüssigem Jodäthyl am Rückflußkühler 2 Stunden erhitzt und das Reaktionsprodukt, nachdem es vom überschüssigen Jodäthyl durch Destillation befreit war, ohne zuvorige Trennung der beiden isomeren Jodide in verdünntem Alkohol gelöst und diese Lösung unter häufigem Umrühren mit wenig überschüssigem Silberoxyd digeriert. Als in der stark alkalischen Flüssigkeit kein Jod mehr nachzuweisen war, wurde von dem gebildeten Jodsilber abfiltriert, das Filtrat mit Alkohol auf 100 ccm aufgefüllt und polarimetrisch geprüft. Die starke Braunfärbung der Lösung gestattete nur die Anwendung eines Rohres von 2 cm Länge.

Der Ablenkungswinkel α betrug $-1{,}44^0$, und da 5 g Canadin 5,67 g freier Ammoniumbase entsprechen, so war

$$[\alpha]_D = \frac{1{,}44 . 100}{0{,}2 . 5{,}67} = -127^0 \text{ (Annäherungswert).}$$

Diese Lösung der freien Base wurde nun im Vakuum auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft, wobei an Stelle von Luft getrockneter Wasserstoff durch den Kolben geleitet wurde. Nachdem die Masse ganz fest geworden war, wurde sie in salzsäurehaltigem Wasser gelöst und die entstandene klare Lösung mit Ammoniak übersättigt. Die durch Umsetzung gebildete tertiäre Base fiel hierbei in Gestalt von weißen Flocken aus und wurde mit absolutem Aether aufgenommen.

Die ätherische Lösung zeigte bei der polarimetrischen Untersuchung noch eine ziemlich erhebliche Ablenkung ($-0{,}8^0$), während die daraus durch Verdunsten des Lösungsmittels und Umkrystallisieren aus Aceton gereinigte Anhydrobase nur noch ein ganz geringes Drehungsvermögen aufwies. Die Base wurde daher nochmals gereinigt, und zwar wurde zunächst eine schwefelsaure Lösung hergestellt, aus welcher die Base mit Ammoniak wieder frei gemacht wurde. Die polarimetrische Prüfung der ätherischen Lösung dieser reinen Base ergab jetzt vollkommene Inaktivität.

Die aus Canadin hergestellte Anhydrobase besaß dieselben Eigenschaften und dieselbe elementare Zusammensetzung wie die aus Hydroberberin gewonnene. Der Schmelzpunkt lag bei $132{,}5^0$ und die unter II angegebenen Zahlen der Elementaranalyse beziehen sich auf dieses Präparat.

β-Chlorid der Aethylammoniumbase.

Die von der Aetherausschüttelung der Canadin-Anhydrobase herstammenden Mutterlaugen, die im wesentlichen das unveränderte

Chlorid und Chlorammonium enthielten, wurden zur Trockne eingedampft, und die Masse, zwecks Trennung vom Chlorammonium, mit absolutem Alkohol ausgezogen. Aus der alkoholischen Flüssigkeit krystallisierten nach einiger Zeit glänzend weiße, feine Nadeln aus, die am Licht eine schwache Rosafärbung annahmen und stark chlorhaltig waren. Der Schmelzpunkt lag zunächst bei 248°, stieg aber beim Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol auf 253° des lufttrockenen und 257° des wasserfreien, bei 100° getrockneten Präparates. Auch bei dem mehrfach umkrystallisierten Salz konnte die von Link bei der Aethylbase beobachtete Rosafärbung wahrgenommen werden, die vielleicht auf geringe Verunreinigungen zurückzuführen ist.

0,3271 g Substanz verloren beim Trocknen bei 100° 0,0271 g H_2O = 8,3%.

0,2967 g dieses getrockneten Salzes lieferten bei der Chlorbestimmung 0,1041 g Chlorsilber = 8,7% Cl und 0,4326 g eines aus den Mutterlaugen der inaktiven Base herstammenden gleichen Produktes 0,1512 g Chlorsilber = 8,6% Cl.

Auch letzteres Präparat besaß den Schmelzpunkt 253° bezw. 257° und wies Rosafärbung auf.

Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4C_2H_5Cl + 2\,H_2O$:		Gefunden:
H_2O	= 8,2	8,3%
Cl	= 8,8	8,6%

Nach diesen Befunden zu schließen, konnte es keinem Zweifel unterliegen, daß diese Salze Chloride waren und zwar, wie die Behandlung mit starker Kalilauge ergab, solche quartärer Natur. Andererseits waren sie nicht identisch mit dem Chlorid der ursprünglichen quartären Ammoniumbase Link's[1]), dessen Schmelzpunkt von genanntem Autor zu 225—226° angegeben wird. Dagegen deckte sich der Schmelzpunkt des Präparates fast mit dem des Chlorids der umgelagerten Base Link's (261°), und auch die razemischen β-Canadinäthylchloride besaßen diesen Schmelzpunkt.

Die genannten Chloride dürften demnach wohl die β-Verbindung der Aethylammoniumbase vorstellen und erklärt sich ihre Bildung leicht durch das lange Erhitzen, welchem die Base im Wasserstoffstrome ausgesetzt war und würde dadurch die im

[1]) Bemerkt sei hier, daß ein Chlorid der ursprünglichen Aethylammoniumbase, welches von mir hergestellt wurde, nicht wie Link angibt, den Schmelzpunkt 226° besaß, sondern einen solchen von 245°. Vielleicht war hierbei der Anteil der α-Base bereits in die β-Base übergegangen.

theoretischen Teil dieser Arbeit aufgestellte Hypothese der Ueberführung des Gemisches von α- und β-Verbindung in die reine β-Verbindung ihre Bestätigung finden.

β-Nitrat der Aethylammoniumbase.

Aus dem vorstehend beschriebenen Chlorid wurde durch Umsetzen mittels Silbernitrat das entsprechende Nitrat hergestellt, um es mit dem Nitrat der umgelagerten Base Link's in Vergleich bringen zu können.

Aus seiner Lösung krystallisierte dieses Salz in farblosen Täfelchen aus, die rhombische Form besaßen. Der Schmelzpunkt des lufttrockenen Präparates lag bei 131°, war also der gleiche, wie ihn Link angibt. Wurde die Temperatur aber über diesen Punkt hinaus gesteigert, so wurde die klare, flüssige Masse im Schmelzröhrchen wieder fest und schmolz bei 235° unter Zersetzung nochmals. Dagegen besaß das bei 100° getrocknete Nitrat den Schmelz- und Zersetzungspunkt von 235°. Es handelte sich also anscheinend zunächst nur um ein Schmelzen im Krystallwasser, und wenn Link diese Beobachtung nicht gemacht hat, so liegt dies wohl daran, daß er den Schmelzpunkt nur an dem lufttrockenen Salz bestimmt hat.

Beim Trocknen bei 100° verloren 0,4660 g des Nitrates 0,0260 g H_2O = 5,6%.

Berechnet für $C_{26}H_{21}NO_4C_2H_5NO_3 + 1\frac{1}{2} H_2O$:	Gefunden:
H_2O = 5,8	5,6%

β-Aethylammoniumbase.

Obwohl nicht vorauszusetzen war, daß dieses Präparat sich irgendwie von der ursprünglichen Aethylammoniumbase unterscheiden würde, so war die Möglichkeit doch nicht von der Hand zu weisen zu der Pseudo- (Carbinol-) Form zu gelangen, wenn man von dem Chlorid ausginge, welches, infolge des Trocknens im Wasserstoffstrome, schon eine Umlagerung in die reine β-Verbindung erlitten hatte.

Dieses Chlorid wurde daher in Wasser gelöst und in der bekannten Weise mit Silberoxyd umgesetzt. Die etwas bräunlich gefärbte Lösung der Base reagierte stark alkalisch. Auf dem Wasserbade eingedampft und im Exsikkator einige Zeit stehen gelassen, schieden sich aus der Lösung farblose, feine, nadelförmige Krystalle aus, welche stark kohlensäurehaltig waren und den Schmelzpunkt von 167—169° besaßen.

Das Karbonat dieser Base unterschied sich also von dem der ursprünglichen Aethylammoniumbase nur durch seine Krystall-

form, besaß aber sonst die gleichen Eigenschaften, von einer weiteren Untersuchung konnte daher Abstand genommen werden.

Link's Salze des Aethylhydroberberins	Razemische β-Canadinäthylsalze	Salze der β-Form der Aethylammoniumbase des Hydroberberins
Jodwasserstoffsäure Schmp. 240°	Jodid Schmp. 240°	—
Chlorid Schmp. 261—263°	Chlorid Schmp. 260°	Chlorid Schmp. 257°
Nitrat Schmp. 131—132°	Nitrat Schmp. 132° und 235°	Nitrat Schmp. 135° und 235°

Versuch zur Herstellung der Methylbase.

Gaze hatte diesen Körper aus der Methylammoniumbase des Hydroberberins in der bekannten Weise durch Trocknen bei 100° im Wasserstoffstrome hergestellt und an ihm die gleichen Eigenschaften festgestellt, welche der Aethylbase zukamen, nämlich die Luftbeständigkeit, neutrale Reaktion und die Bildung quartärer Salze.

Da alle meine Versuche zur Herstellung der Aethylbase fehlgeschlagen waren und immer nur die Anhydrobase gewonnen wurde, so wurde noch die Methylammoniumbase in den Bereich der Untersuchung hineinbezogen, obwohl von vornherein nicht einzusehen war, daß sich dieses Präparat anders verhalten sollte als die Aethylverbindung.

Hydroberberinmethyljodid vom Schmelzpunkt 236° wurde in 50%igem Alkohol gelöst und in der üblichen Weise mit Silberoxyd behandelt. Aus der stark alkalischen Lösung konnte aber auch nur ein Karbonat gewonnen werden, welches den Schmelzpunkt von 168° besaß. Wurde dieses Karbonat nun im Wasserstoffstrome bei 100° getrocknet und das Reaktionsprodukt dann in salzsäurehaltigem Wasser gelöst, so schied sich aus dieser Lösung auf Zusatz von überschüssigem Ammoniak die entsprechende Anhydrobase aus.

Die Methylammoniumbase zeigte also ein durchaus gleiches Verhalten, wie die Aethylammoniumbase; auch hier war es zur Bildung einer tertiären Base gekommen, deren weitere Untersuchung nach den bei der Aethylverbindung gemachten Erfahrungen füglich unterbleiben konnte.

Chemische Fabrik auf Actien

(vorm. E. Schering)

Berlin N., Müllerstr. 170/171.

Schering's medizinische Spezialpräparate:

Antistreptokokkenserum Dr. Aronson
Argentamin
Adorin
Beta-Eucain hydrochl. u. lactic.
Celloidin
Chinotropin
Chloralamid
Diphtherieserum (500- u. 1000-fach)
Empyroform
Euphthalmin
Exodin
Formalin
Formalinpastillen
Glutol
Laevulose
Medinal
Phenokoll
Piperazin
Salokoll
Sublamin
Tonol (Glyzerophosphate)
Trikresol
Urotropin
Neu-Urotropin
Valisan

Ferner empfehlen wir unsere

sonstigen pharmazeutischen Präparate

in bekannter zuverlässiger Reinheit, insbesondere:

Aether puriss. pro narcosi Ph. G. IV
Borsäure in Kryst., Pulver und Schuppen, Borax, Brechweinstein, Brompräparate, Borneol, Bornylacetat
Calcium carbonic. praecip. (extra leicht)
Chloral-Chloroform, Chloralhydrat „Liebreich", Cocain
Gallussäure, Glyzerin in allen Konzentrationen
Jod, Jodoform, Jodkalium, Jodnatrium, Isoborneol, Isobornylacetat
Kampfer synthet., chem. rein, Karbolsäure, Kaliumpermanganat
Milchsäure
Paraldehyd, Phenylum salicylic., Ph. G. IV (Salol)
Salizylsäure, Salizylsaures Natron, Salizylsäure-Streupulver
Tannin
Wismut-Präparate

sowie unsere

photographischen Chemikalien

in anerkannt vorzüglicher Reinheit, inbesondere die photographischen Entwickler Adurol, Citol, Satrapol, Glycin, Hydrochinon, Pyrogallol, ferner Schering's Tonfixiersalz und saures Fixiersalz, Anthion (Fixiersalz-Zerstörer).

INHALT.

Seite

A. Prochnow, Zur Bestimmung des Fettgehaltes in Kakao und Schokolade 81

A. Heiduschka und **E. Scheller**, Zur Kenntnis des Retens . . . 89

K. Feist, Spaltung razemischer Cyanhydrine durch Emulsin . . 101

L. Rosenthaler, Die Spaltung des Amygdalins unter dem Einfluß von Emulsin 105

W. Autenrieth und **F. Beuttel**, Ueber die Bestimmung des Phenols, Salicylalkohols, der Salicylsäure und p-Oxybenzoësäure als Tribromphenolbrom 112

C. Mannich, Studien in der Reihe des Adrenalins 127

I. Derivate des 3,4-Dimethoxystyrols 136

II. Derivate des Isoeugenolmethyläthers 151

III. Derivate des 3,4-Methylendioxystyrols 156

Eingegangene Beiträge.

E. Meininger, Beitrag zur Kenntnis einiger Gummiarten.

H. Trunkel, Ein einfaches Verfahren zur Gewinnung größerer Mengen von Ellagsäure.

(Geschlossen den 26. II. 1910.)

Anzeigen.

$^1/_1$ Seite zum Preise von M 50.—; $^1/_2$ Seite zum Preise von M 30.—; $^1/_4$ Seite zum Preise von M 20.—; $^1/_8$ Seite zum Preise von M 10.—. Die Grundschrift ist Petit. Beilage-Gebühr für das Tausend der Auflage — 5000 — M 10.—. Für Beilagen, welche nicht dem Format des „Archiv" entsprechen, bleibt besondere Vereinbarung vorbehalten.

Prof. Dr. Soxhlet's **Nährmittel**

für **Säuglinge** als **Dauernahrung** sowie für **ältere Kinder** und **Erwachsene während u. nach zehrenden Krankheiten.**

Nährzucker und verbesserte **Liebigsuppe** in Pulverform in Dosen von ½ kg Inhalt zu M. 1.50.

Nährzucker-Kakao in Dosen von ½ kg Inhalt zu M. 1.80.

Eisen-Nährzucker mit 0,7 % ferrum glycerin-phosphoric. die. Dose von ½ kg Inhalt M. 1.80. **Eisen-Nährzucker-Kakao** mit. 10 % ferrum oxydat. saccharat. sol. Ph. IV. die Dose von ½ kg Inhalt M. 2.—

Leicht verdauliche Eisenpräparate, klinisch bewährt bei Atrophie und Anämie

Den H.H. Aerzten Literatur und Proben kosten- und spesenfrei.

Nährmittelfabrik München, G. m. b. H., in Pasing bei München.

Mitteilung aus dem pharmazeutisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule zu Braunschweig.
Von H. Beckurts.

Zur Bestimmung des Fettgehaltes in Kakao und Schokolade.

Von A. Prochnow.

LIBRARY NEW YORK BOTANICAL GARDEN

(Eingegangen den 30. XI. 1909.)

1. Kritik der Fettbestimmungsmethoden.

Zur quantitativen Bestimmung des Fettes in Kakao und Kakaopräparaten ist in den Vorschlägen[1]) für die neuen „Vereinbarungen" das Soxhlet'sche Extraktionsverfahren beibehalten worden, ebenso auch Aether als Extraktionsmittel. S. H. Davies und B. G. Mc. Lellan[2]) empfehlen zwar als solches Petroläther, doch empfiehlt sich dessen Verwendung nicht, weil derselbe meist Spuren hochsiedender Körper, die dem Fett fest anhaften und erst bei hohen, das Fett eventuell zersetzenden Temperaturen flüchtig sind, enthält.

Was die Methode selbst anbetrifft, so ist die lange Dauer der Extraktion entschieden ein Nachteil. Es sind deshalb eine größere Anzahl von Schnellmethoden vorgeschlagen worden, die hier in Kürze angeführt seien. — Außer dem bekannten Verfahren von Welmans[3]) — von Steinmann[4]) abgeändert — und der Zentrifugalmethode von Bordas und Touplain[5]), verdienen die neuen Methoden von Tschaplowitz[6]) und Hage Kirschner[7]) Beachtung.

Tschaplowitz kocht den Kakao zuerst mit Alkohol und Aether aus und bestimmt dann in einer nach dem Absetzen abpipettierten Menge den Fettgehalt. Das Soxhlet'sche Ver-

[1]) Zeitschr. für die Untersuchung der Nahrungs- und Genußmittel. 1906, II., 63.
[2]) Journ. Soc. Chem. Ind. 1904, 23, 480.
[3]) Zeitschr. f. öffentl. Chem. 1900, 6, 304.
[4]) Chem.-Ztg. 1905, 29, 1074.
[5]) Compt. rend. 1905, 140, 1098.
[6]) Zeitschr. f. anal. Chem. 1906, 231.
[7]) Zeitschr. f. Untersuchg. d. Nahr.- u. Genußm. 1906, I, 450.

fahren, das er für unvollkommen hält, weil aus der ungleichen Zerstörung der öleinschließenden Zellen ungleiche Zahlenresultate folgen, hat Tschaplowitz zum Vergleich nicht herangezogen. Er schließt auf die Richtigkeit seiner Resultate durch die Kontrollanalysen. Die Alkoholkochung soll die Oelzellen aufschließen, ob die Erschöpfung allerdings quantitativ vor sich geht, will der Verfasser erst durch weitere Analysen festlegen. — Bei einer Bestimmung nach Soxhlet will Tschaplowitz nach viertägiger Extraktion noch Fett nachgewiesen und dann 54,83% Fett erhalten haben, eine Menge, die, wie sich später herausstellte, um 2% zu hoch war. Wie der Beweis geführt wurde, ist nicht ersichtlich.

Das zweite Schnellverfahren von Kirschner fußt auf dem Gottlieb'schen Verfahren, daß für die Milchfettbestimmung gute Dienste leistet. Der Kakao wird mit Alkohol gut durchfeuchtet und mit Aether, dem später noch Petroläther hinzugefügt wird, ausgeschüttelt. — Dieses Verfahren soll mit dem nach Soxhlet gut übereinstimmende Resultate geben. — Hanus[1]) hält allerdings diese Methode nur dann für brauchbar, wenn man nicht mehr als 1 g Kakao verwendet. — Je mehr Kakao genommen wird, desto niedriger fallen die Resultate aus.

Alle im vorstehenden angeführten Schnellmethoden dürften nur dann Verwendung finden, wenn eine absolut genaue Feststellung des Fettgehaltes nicht erforderlich ist. Die Soxhlet'sche Methode steht bisher immer noch unerreicht da.

Gegen die Einwände von Tschaplowitz spricht der Umstand, daß Welmans, Steinmann, Kirschner und Hanus die Extraktionsmethode zum Vergleiche bei der Prüfung der Schnellmethoden herangezogen und übereinstimmende Resultate gefunden haben. — Daß die Analysen nach Soxhlet untereinander gut übereinstimmen, ist ja eine längst bekannte Tatsache. Die nachstehend angeführten Analysen bestätigen dieselbe. — Doch sollen sie weniger dem Beweise für die Trefflichkeit der Soxhlet'schen Methode, als vielmehr der Frage nach dem Fettgehalte der Kakaokerne dienen.

2. Fettgehalt der Kakaomasse.

In den Vereinbarungen war bisher als Gehalt der Kakaokerne an Fett 48—54% angegeben, wobei der Durchschnittsgehalt mit 50% angenommen wurde. In den letzten Jahren hat nun

[1]) Zeitschr. f. Untersuchg. d. Nahr.- u. Genußm. 1906, I, 738.

Welmans[1]) darauf hingewiesen, daß der Durchschnittsgehalt an Fett zu niedrig angenommen worden ist. Derselbe beträgt nach ihm 55,35%, der Mindestgehalt wurde zu 54%, der Höchstgehalt zu 56,26% gefunden. S. H. Davies und B. G. Mc. Lellan[2]) fanden einen Durchschnittsgehalt von 54,44%. Im chemischen Laboratorium der Stollwerk'schen Fabrik wurden nach brieflicher Mitteilung in sechs Bohnensorten 53,77—57,71% Fett gefunden. Alle Autoren glauben, daß in der mehr oder weniger erfolgten Zertrümmerung der Zellwände der Grund für die verschiedenen Angaben zu finden ist. Daß Kakao äußerst schwierig zu entfetten ist, haben schon C. Schweitzer[3]) und Filsinger[4]) betont.

Von den beiden von Welmans[5]) vorgeschlagenen Verfahren zur Verarbeitung von Kakaobohnen zu Kakaomasse wählte ich das ältere, weil das andere, bei dem mit einer Mürrle'schen Salbenreibmaschine die Bohnen 5 Stunden lang bei 60° C. zerrieben werden müssen, mir für die Praxis des Analytikers ungeeignet erschien.

Das von mir gewählte Verfahren beschreibt Welmans wie folgt:

In einem auf 50° erwärmten Mörser verreibt man 20—30 g entschälter Bohnen solange, bis weder mit dem Auge noch auch beim Reiben zwischen Daumen und Zeigefinger gröbere Partikel zu bemerken sind. Nach einigen Minuten starken Reibens erweicht die Masse und wird dünnflüssig. — Nunmehr ist das Verreiben leicht. Man gießt in eine Blechform, kühlt ab, reibt die möglichst hart gewordene Masse durch eine Zuckerreibe und bringt sie wieder in den erwärmten Mörser. Die Operation wird wiederholt, nach dem zweiten Durchreiben wägt man 5 g ab, verreibt diese nochmals mit der gleichen Menge Sand in einem glatten Mörser, bringt sie in die Extraktionshülse und extrahiert mit Aether.

Ich befolgte genau das Welmans'sche Verfahren und wiederholte sogar die Operation zum dritten Male, um einer möglichst feinen Verarbeitung der Masse sicher zu sein.

[1]) Zeitschr. f. öffentl. Chem. 1903, 9, 206.
[2]) Journ. Soc. Chem. Ind. 1904, 23, 480.
[3]) Pharm. Ztg. 1898, No. 44.
[4]) Zeitschr. f. öffentl. Chem. 1900, Heft XII.
[5]) Zeitschr. f. öffentl. Chem. 1900. 305 u. 1903, 9, 206.

Ich erhielt folgende Resultate:

Fettgehalt der Kakaobohnen.

	In ungeröstetem Zustand	In geröstetem Zustand
Ariba-Kakaobohnen	1. 51,84%	1. 51,72%
	2. 51,715%	2. 51,40%
Bahia-Kakaobohnen	1. 51,44%	1. 51,64%
	2. 51,06%	2. 51,57%
Caracas-Kakaobohnen	1. 50,84%	1. 50,12%
	2. 50,80%	2. 50,47%
Guajaquil-Kakaobohnen . . .	1. 52,40%	1. 52,13%
	2. 52,05%	2. 52,66%
Thomé-Kakaobohnen	1. 53,98%	1. 53,70%
	2. 53,37%	2. 54,04%
Trinidad-Kakaobohnen	1. 52,84%	1. 52,52%
	2. 52,77%	2. 52,37%

Die Kontrollbestimmungen (2) wurden in 20 g Kakaomasse, die nicht mit Sand verrieben war, und als entfettete Masse bei Rohfaser- und Pentosanbestimmungen Verwertung fand, ausgeführt. Aus den verhältnismäßig gut übereinstimmenden Resultaten könnte man schließen, daß das Verreiben mit Sand nicht durchaus erforderlich ist, und überhaupt die Pulverung der Masse durch die oben geschilderte Behandlung genügend erfolgt ist. Dagegen ist es nötig, nach 18 stündiger Extraktion die Massen nochmals zu zerreiben und weiter zu extrahieren, in neun Fällen war nämlich die Masse erst nach weiteren 3 Stunden völlig erschöpft, die Zunahme des Fettgehaltes betrug noch bis zu 1,5%.

Welmans fand bei Anwendung dieses Pulverungsverfahrens niemals unter 50% Fett. Dasselbe ist bei meinen Analysen der Fall, die Zahlen bewegen sich bei ungerösteten Bohnen in den Grenzen 50,82—53,67, geröstete Kakaobohnen hatten einen Fettgehalt von 50,3—53,87%.

Diese Zahlenresultate sind allerdings durchweg niedriger, als die später von Welmans bei Anwendung der Salbenreibmaschine erhaltenen. — Sollte nun die Verschiedenheit der Resultate auch in diesem Falle auf die mehr oder weniger erfolgte Zertrümmerung der Zellwände zurückzuführen sein? — Wenn wir zum Vergleich die in der Literatur der letzten Jahre erschienenen Angaben über Fettgehalt in fabrikmäßig hergestellten, garantiert

reinen Kakaomassen heranziehen, so zeigen sich doch vielfach noch niedrigere Zahlen.

Matthes und Müller[1] fanden nach dem Soxhlet'schen Verfahren in acht Kakaomassen 53,29—55,87%. Lührig und Segin[2]) nach demselben Verfahren in sechs Massen 51,3—57, Tschaplowitz nach seinem Schnellverfahren 50,26—52,8% Fett. Zwei garantiert reine Kakaomassen der Braunschweiger Firma Wittekop, die ich selbst untersuchte, hatten 55,33% (Thomé) und 53,1% (Ariba-Guajaquil).

Demnach erscheint es heute noch etwas verfrüht, den Fettgehalt der Kakaomassen in den Vereinbarungen von 48—54% auf 52—56%, wie vorgeschlagen wurde, zu erhöhen. Dagegen ist gegen eine Erhöhung der Grenzzahlen auf 50—56% nichts einzuwenden. Weitere Fettbestimmungen, am besten von fabrikmäßig hergestellten, garantiert reinen Kakaomassen, dürften immer noch erwünscht sein.

Ich schlage vor, einstweilen bei Beibehaltung der Soxhlet'schen Extraktionsmethode in den Vereinbarungen die Grenzzahlen auf 50—56% zu erhöhen.

Prüfung des Kakaofettes auf fremde Fette.

Eine sehr häufig vorkommende Verfälschung von Kakaopräparaten besteht in dem Ersatz des Kakaofettes durch andere billigere, pflanzliche und tierische Fette.

Zum Nachweis von pflanzlichen Fetten in den Kakaopräparaten besitzen wir in der Bestimmung des Schmelzpunktes, des Brechungsindexes, der Jodzahl und der Verseifungszahl, sowie in der Baudoin'schen und Soltsien'schen Reaktion hinreichende Merkmale. Dagegen sind diese Bestimmungsverfahren nicht geeignet, auch die allerdings seltener vorkommende Verfälschung von Kakaofett mit tierischen Fetten mit Sicherheit anzuzeigen. Speziell gilt dieses für die Erkennung von Rinderfett und Hammelfett, deren Jodzahlen mit denjenigen der Kakaobutter nahezu übereinstimmen.

Zum Nachweis von Hammel- und Rindertalg besitzt man zurzeit eigentlich nur die Björklund'sche Aetherprobe, sowie die Alkohol-Aetherprobe von Filsinger. Zur Ausfüllung der hier bestehenden Lücke schien mir das verschiedene Verhalten

[1]) Zeitschr. f. Untersuchg. d. Nahr.- u. Genußm. 1906, II., 92.
[2]) Ebenda 164.

von Cholesterin und Phytosterin, speziell eine von Neuberg und Rauchwerger[1]) angegebene Spektralreaktion geeignet, die nur das Cholesterin, nicht aber das Phytosterin geben soll. Diese Reaktion beschreiben die Verfasser wie folgt: Zu der Lösung von wenig Cholesterin in etwa 1,5 ccm absoluten Alkohol fügt man ein stecknadelkopfgroßes Stück käuflicher Rhamnose, erwärmt bis zur möglichst vollständigen Auflösung, ergänzt eventuell durch Zusatz von absolutem Alkohol das Volumen wieder auf ca. 1,5 ccm und läßt nach völligem Erkalten etwa das gleiche Volumen kalter konzentrierter Schwefelsäure unter die Lösung fließen. Nach wenigen Minuten bildet sich an der Berührungsfläche ein himbeerfarbener Ring. Bringt man nun beide Schichten unter Kühlung durch fließendes Wasser zur Mischung, so färbt sich die ganze Flüssigkeit intensiv himbeerfarben. Sind irgendwie nennenswerte Quantitäten Cholesterin angewandt, so ist die Färbung so stark, daß die Flüssigkeit zur Beobachtung des Spektrums erheblich mit Alkohol verdünnt werden muß. Man nimmt dann einen charakteristisch dunklen Streifen wahr, dessen dem Rot zugewendete Seite kurz vor E scharf beginnt und dessen anderes Ende mit b koinzidiert.

Hat man im Verhältnis zum Cholesterin eine zu große Menge Rhamnose angewendet und nicht hinreichend gekühlt, so nimmt die Flüssigkeit eine bräunliche Nuance an, und es tritt außer dem Streifen in Grünblau ein zweiter und zwar schwächerer auf, der etwa mit der Linie D zusammenfällt. Die Himbeerfarbe ist bei einer Cholesterinmenge von 0,0002 g in 6,0 g Alkohol noch recht intensiv und der Streifen in Grünblau noch sehr deutlich. Bei 0,001 g Substanz ist die Färbung nach dem Zusatz von Schwefelsäure zunächst orange, schlägt aber durch Zusatz einiger Kubikzentimeter absoluten Alkohols in Himbeerfarben um.

Tollens und Maurenbrecher[2]) haben bereits diese Reaktion mit einem aus selbstbergestellter Kakaobutter isolierten Phytosterin vom Siedepunkt 137° ausgeführt, merkwürdigerweise aber das für Cholesterin zutreffende Spektrumbild erhalten. Ob dem Phytosterin etwas Cholesterin anhaftete, wagten die Verfasser nicht zu entscheiden.

Ich hatte zwei garantiert reine Kakaobuttersorten von normalem Schmelzpunkt und normaler Jodzahl zur Verfügung. Zur Isolierung des Phytosterins resp. Cholesterins bediente ich

---

[1]) Salkowski, Festschrift, Sep.-Abdr.
[2]) Berl. Berichte XXXIX, 3576.

mich des von Tollens und Maurenbrecher angewandten Anreicherungsverfahrens.

Je 250 g Kakaobutter wurden fünfmal mit je 200 ccm Alkohol von 95° Tr. bei 50—60° längere Zeit geschüttelt, nach dem Erkalten wurden die Lösungen von dem wieder erstarrten Fett abgegossen, filtriert und durch Abdestillieren von Alkohol befreit. — Der Rückstand wurde zur Verseifung des mitgelöst gewesenen Fettes mit alkoholischer Kalilauge ½ Stunde erhitzt, dann wurde die alkalische Flüssigkeit mit Wasser verdünnt und mehrfach mit Aether ausgeschüttelt. Die ätherischen Lösungen wurden vereinigt und durch Abdampfen von Aether befreit, worauf ein weißer krystallinischer Körper auskrystallisierte. Derselbe wurde aus Alkohol umkrystallisiert und dann einer fraktionierten Krystallisation unterworfen.

In den folgenden Tabellen sind die korrigierten Schmelzpunkte angegeben:

Kakaobutter I. (Schmp. 32—33°, Jodzahl 37,37.)
Isoliertes einmal umkrystallisiertes Phytosterin: Schmp. 138,7.

Aus der nochmals erfolgten alkoholischen Lösung gewann ich die erste Krystallisation: Schmp. 137—142, nochmals umkrystallisiert: Schmp. 148,2; durch weiteres Eindunsten die zweite Krystallisation: Schmp. 138,2, nochmals umkrystallisiert: Schmp. 138,2; durch weiteres Eindunsten die dritte Krystallisation: Schmp. 137,8, nochmals umkrystallisiert: Schmp. 137,8; durch weiteres Eindunsten die vierte Krystallisation: Schmp. 135,6.

Kakaobutter II. (Schmp. 32—33°, Jodzahl 36,8.)
Isoliertes einmal umkrystallisiertes Phytosterin: Schmp. 138,6.

Aus der nochmals erfolgten alkoholischen Lösung gewann ich die erste Krystallisation: Schmp. 148,4; durch weiteres Eindunsten die zweite Krystallisation: Schmp. 138,6, nochmals umkrystallisiert: Schmp. 138,6, nochmals umkrystallisiert: Schmp. 138,6; durch weiteres Eindunsten die dritte Krystallisation: Schmp. 137,5, nochmals umkrystallisiert: Schmp. 138,6.

Vergleichen wir die erhaltenen Schmelzpunkte mit denen des Cholesterins und Phytosterins, die nach Börner für Cholesterin 144,5—146, für Phytosterin 131,5—138 je nach der Art der Fette betragen, so finden wir, daß bei beiden isolierten Phytosterinen die ersten Krystallisationen den höheren Schmelzpunkt des Cholesterins erreichen.

Bei sämtlichen Fraktionen stellte ich die Spektralreaktion an und erhielt regelmäßig, ebenso wie Tollens und Mauren-brecher, das charakteristische Cholesterinspektrum.

Die gefundenen hohen Schmelzpunkte im Zusammenhang mit der Reaktion konnten als Beweis für die Gegenwart von Cholesterin dienen. Um aber ganz sicher zu gehen, prüfte ich zwei aus Sesamöl und Baumwollsamenöl selbstdargestellte Phytosterine vom konstanten korrigierten Schmelzpunkt 139,8 und 139,1 mittels dieser Spektralreaktion.

Es zeigte sich nun die überraschende Tatsache, daß auch diese Phytosterine die charakteristische Spektralreaktion geben.

Es kommt daher die von Neuberg und Rauchwerger für Cholesterin angegebene Reaktion auch dem Phytosterin zu, wenigstens den Phytosterinen des Sesam- und Baumwollsamenöls.

Für den Nachweis von tierischen Fetten in den Kakaopräparaten ist daher diese Spektralreaktion nicht zu gebrauchen.

Interessant waren die bei beiden Phytosterinen der Kakaobutter gefundenen hohen Schmelzpunkte. Ich versuchte die beiden hochschmelzenden Anteile durch Ueberführen in die Acetate als Cholesterinacetate zu identifizieren. Nach Bömer[1]) scheiden sich bei wiederholtem Umkrystallisieren stets zuerst die Cholesterinacetate aus, so daß man zuletzt ein reines Phytosterin erhalten kann. Ich versuchte nun umgekehrt aus der Mutterlauge durch wiederholtes Eindunsten und Krystallisieren das Cholesterinacetat mit dem charakteristischen Schmelzpunkt 114,3—114,8° zu gewinnen, erhielt aber zuletzt immer noch den hohen auf Phytosterin hinweisenden Schmelzpunkt von 125°.

Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob in diesem Falle — was nicht anzunehmen ist — eine verfälschte Kakaobutter vorlag, oder ob tatsächlich in der Kakaobutter Phytosterin und Cholesterin vorhanden sind.

Was die Untersuchung der Kakaopräparate auf tierische Fette anbetrifft, so wird man sich vorläufig mit den bekannten — wenn auch nicht einwandfreien — Methoden begnügen müssen.

---

[1]) Zeitschr. f. Untersuchg. d. Nahr.- u. Genußm. 1898, I, 21, 81, 532 u. 1899, 2, 46.

Mitteilungen aus dem Laboratorium für angewandte Chemie an der K. Universität München.

Zur Kenntnis des Retens.

Von A. Heiduschka und E. Scheller.

(Eingegangen den 17. XII. 1909.)

Reten nimmt an sich leicht Brom auf[1]); man erhält bei Einwirkung von Bromwasser, wie von Lösungen von Brom in den verschiedensten Lösungsmitteln auf Reten, Bromprodukte, doch bestehen dieselben größtenteils aus amorphen Massen und nur bei der Behandlung von mit Wasser angerührtem Reten mit Brom entstehen äußerst geringe Mengen krystallinisches Dibromreten.

Das von Eckstrand beschriebene, 6 Brom enthaltende Derivat (Dibromretentetrabromid) ist eine gelbe, zähe Masse, das hauptsächlich bei langsamer Einwirkung von Brom auf Reten entsteht, durch Erhitzen gibt sie Brom ab. Versuche, daraus zu einem bromärmeren Produkt zu gelangen, führten nur zum Tetrabromreten. Dieses Tetrabromreten ist überhaupt die einzige krystallinische Bromverbindung des Retens, die sich leicht und rein herstellen läßt und zwar nach dem später angegebenen Verfahren, dessen nähere Bedingungen nach vielen Versuchen festgestellt werden konnten. Bei der Eckstrand'schen Methode bildet sich nebenbei viel von jener zähen Masse, die 6 Brom enthält; infolgedessen sind die Ausbeuten dieses Verfahrens bedeutend geringer als die der im experimentellen Teil angegebenen Methode.

Eckstrand gibt die Formel $C_{18}H_{14}Br_4$ für Tetrabromreten an und nicht etwa $C_{18}H_{16}Br_4$, wie es durch die Annahme gerechfertigt erscheinen könnte, daß sich vielleicht zunächst 2 Br an der doppelten Bindung anlagern und nur die übrigbleibenden 2 Br durch Substitution in das Reten eintreten. Berücksichtigt man nämlich das Verhalten des Phenanthrens Brom gegenüber, so ist die Formel Eckstrand's wohl als richtig anzunehmen. Das Bromid des Phenanthrens $C_{14}H_{10}Br_2$ bildet sich bekanntlich durch Eintragen von Br in eine Lösung von Phenanthren in Schwefelkohlenstoff[2]). Dieses Bromid ist sehr unbeständig und

[1]) Eckstrand, A. **185**, 83.
[2]) Hayduck, A. **167**, 181.

zersetzt sich schon bei 98° unter Bromwasserstoffabgabe und Bildung eines Bromphenanthrens. Wahrscheinlich verhält sich das Reten ganz ähnlich. Es wird sich jedenfalls zuerst Br_2 anlagern; jedoch sehr bald wird durch das Erhitzen auf dem Wasserbade eine Abspaltung von Bromwasserstoff erfolgen und nur eines der beiden Br bleibt an derselben Stelle[1]), an der das eine der Chinonsauerstoffatome sich befindet. Die anderen 3 Br treten voraussichtlich teils in den Phenanthrenkern, teils in die Seitenketten ein. Gestützt wird diese Annahme ohne Zweifel durch die Bildung des später erwähnten Tribromretenchinons aus Tetrabromreten.

Auf verschiedene Weise wurde nun versucht aus diesem Tetrabromreten einen Teil des Broms zu eliminieren. Aber weder eine Behandlung mit Zinkstaub und Eisessig[2]), noch mit Eisenfeile und Säure[3]), noch mit Pyridin[4]), führte zum Ziele. Eine direkte Zinkstaubdestillation[5]) ergab in geringer Menge ein krystallinisches Produkt, das nach den wenigen mit der erhaltenen Menge ausführbaren Reaktionen Reten war.

Eine teilweise Eliminierung des Broms wurde erst erhalten bei der Anwendung von starken Oxydationsmitteln wie Chromsäure und Salpetersäure; es entstand dabei ein gelber krystallinischer Stoff in guter Ausbeute, der in allem dieselben Reaktionen wie das Retenchinon zeigte aber nicht mehr 4, sondern nur noch 3 Bromatome enthielt. Das eliminierte Brom muß entsprechend der Entstehung dieses Stoffes an einer der Stellen gestanden haben, an die durch die Oxydationswirkung ein O getreten ist und nach den vorstehenden Ausführungen über die Stellung des Br im Tetrabromreten ist die Bildung dieses Tribromretenchinons auch vollständig verständlich. Der Retenchinoncharakter der erhaltenen Verbindung wurde durch folgende Reaktionen nachgewiesen.

Nach Bamberger[6]) (vergl. auch Scholl[7]) zeigen die aromatischen Orthodiketone mit Kalilauge eine Farbenreaktion. Die gleiche Reaktion tritt bei dem vorliegenden Tribromretenchinon ein und es verhält sich genau wie die Ringketone: Phenanthrenchinon, Retenchinon usw., nämlich beim Schütteln mit Luft verschwindet die entstandene dunkelrote Färbung, sie erscheint aber

[1]) R. Anschütz, B. **11**, 1217.
[2]) v. Baeyer, B. **27**, 443.
[3]) Königs, B. **28**, 3146.
[4]) Klages, B. **35**, 2245.
[5]) v. Baeyer, A. **140**, 295.
[6]) B. **18**, 865.
[7]) B. **32**, 1809.

wieder beim Erwärmen nach Zusatz frischen Alkalis. Mit o-Phenylendiamin und o-Toluylendiamin reagiert das Tribromretenchinon im Sinne folgender Gleichung:

$$C_6H_4\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix} + \begin{matrix}OC\\OC\end{matrix}>(C_{16}H_{13}Br_3) = C_6H_4\begin{matrix}N=C\\N=C\end{matrix}>(C_{16}H_{13}Br_3) + 2\,H_2.$$

Nun hat Hinsberg[1]) (vergl. auch Körner[2]) gezeigt, daß Stoffe, welche sich nach dem Schema obiger Gleichung bilden, nur aus denjenigen Diketonen entstehen, deren CO-Gruppen in direkter Bindung sind. Diese Reaktion weist also auf die Anwesenheit und die benachbarte Stellung der CO-Gruppe im Tribromretenchinon hin, bezw. sie zeigt, daß die Konstitution analog der des Phenanthrenchinons und Retenchinons sein muß.

Zwicke[3]) stellt fest, daß das Phenanthrenchinon mit Phenylhydrazin lediglich das Monohydrazon gibt, ebenso verhielt sich nach Bamberger und Grob[4]) das Retenchinon und auch beim Tribromretenchinon wurden mit aromatischen Hydrazinen nur Monohydrazone erhalten. Auch die von Thiele und Barlow[5]) mit Chinonen zuerst dargestellten Semicarbazone wurden auf gleiche Weise sowohl mit dem Retenchinon, wie auch mit dem Tribromretenchinon erhalten. Mit Amidoguanidin entsteht ähnlich wie beim β-Naphthochinon[6]) ein alkaliunlösliches Monoderivat.

Alle diese Reaktionen des Retenchinons ließen sich also in gleicher Weise mit dem Tribromretenchinon wiederholen und es ist dadurch wohl zur Genüge die Analogie zwischen beiden Verbindungen gezeigt.

Um Vergleiche anstellen zu können, wurden noch einige in der Literatur bis jetzt nicht beschriebene Derivate des Retenchinons hierbei hergestellt.

Experimenteller Teil.

Tetrabromreten. $C_{18}H_{14}Br_4$.

Auf folgende Weise läßt sich das Tetrabromreten in guter Ausbeute erhalten. Man gibt zu 50 g Reten auf einmal 300 g Brom unter gutem Umrühren, dabei löst sich das Reten im Brom auf,

[1]) A. **237**, 327.
[2]) B. **17**, R. 519.
[3]) Ber. **16**, 1564.
[4]) Ber. **34**, 533.
[5]) A. **302**, 329.
[6]) Thiele Barlow, **302**, 313.

nach einiger Zeit erstarrt das Ganze zu einer krümeligen Masse. Nun wird solange auf dem Wasserbade erhitzt, bis keine merklichen Mengen von Br und HBr mehr entweichen. Dann kocht man die Masse mehrmals mit Alkohol aus und löst den Rückstand in heißem Schwefelkohlenstoff, kocht mit Tierkohle und filtriert heiß. Beim Erkalten scheidet sich das Tetrabromreten in schönen, farblosen, prismatischen Krystallen ab. Schmelzpunkt 212°.

Analyse:

0,1205 g Substanz gaben 0,1727 g CO_2 und 0,0288 g H_2O.
0,1003 g Substanz gaben 0,1364 g AgBr.

Berechnet für $C_{18}H_{14}Br_4$:	Gefunden:
C = 39,29	39,09%
H = 2,56	2,66%
Br = 58,15	57,97%

Tribromretenchinon. $C_{18}H_{13}Br_3O_2$.

Die Darstellung des Tribromretenchinons ist folgende: 15 g Tetrabromreten werden mit 70 g Eisessig angerieben und zum Sieden erhitzt. Dann läßt man allmählich aus einem Scheidetrichter unter Umrühren eine heiße Lösung von 12 g Chromsäure in 65 g Eisessig zufließen. Sobald die eintretende Reaktion nahezu beendet ist, wird das Gemisch noch ungefähr 1 Stunde lang gekocht und dann nach dem Erkalten in Wasser gegossen, das sich ausscheidende Chinon wird durch Umlösen aus heißem Aceton und aus Benzol gereinigt.

Das Tribromretenchinon krystallisiert in langen gelblichen Nadeln, schmilzt bei 180° und ist in Chloroform, Schwefelkohlenstoff und Benzol sehr leicht, in Aceton und Eisessig leicht und in Alkohol und Aether schwer löslich.

Analyse:

0,2514 g Substanz gaben 0,3976 g CO_2 und 0,0620 g H_2O.
0,2070 g Substanz gaben 0,2312 g AgBr.

Berechnet für $C_{18}H_{13}Br_3O_2$:	Gefunden:
C = 43,11	43,13%
H = 2,61	2,76%
Br = 47,88	47,53%

Das nur aus Aceton umkrystallisierte und bei gewöhnlicher Temperatur getrocknete Tribromretenchinon schmolz bei langsamem Erhitzen bei 90—92° unter Entweichen von Aceton, das als solches identifiziert werden konnte. Analysen dieses acetonhaltigen Pro-

duktes ergaben, daß der Gehalt an Aceton im Verhältnis von einem Molekül Tribromretenchinon zu einem halben Molekül Aceton steht.

Auch bei Anwendung von Salpetersäure als Oxydationsmittel erhält man aus dem Tetrabromreten Tribromretenchinon in guter Ausbeute, und zwar hat sich folgende Herstellungsmethode bewährt: 10 g Tretabromreten werden mit einem Gemisch von 150 g Eisessig und 15 ccm rauchender Salpetersäure am Rückflußkühler gekocht. Nach ungefähr 1½ Stunden hat sich sämtliches Tetrabromreten gelöst, man läßt sodann erkalten und gießt die gelbe Lösung in Wasser. Das ausgeschiedene Chinon wird auf dieselbe Weise wie vorher angegeben ist, gereinigt. Das so erhaltene Produkt verhält sich physikalisch wie chemisch genau wie das durch Oxydation mittels Chromsäure erhaltene. Es wurde außer durch die angeführten Analysen noch durch die Herstellung des später beschriebenen Tribromretenchinonphenylhydrazons und des Tribromresazins identifiziert.

Analyse:

0,1944 g Substanz gaben 0,3054 g CO_2 und 0,0486 g H_2O.
0,1640 g Substanz gaben 0,2570 g CO_2 und 0,0410 g H_2O.
0,1886 g Substanz gaben 0,2124 g AgBr.
0,2052 g Substanz gaben 0,2324 g AgBr.

Berechnet für $C_{18}H_{13}Br_3O_2$:	Gefunden: I.	II.
C = 43,11	42,85	42,74%
H = 2,61	2,79	2,80%
Br = 47,88	47,92	48,19%

Chinoxaline.

Auf ähnliche Weise wie Bamberger und Hooker[1]) das Retenchinoxalin (Resazin) herstellten, wurden die folgenden Chinoxaline erhalten, nämlich durch Vermischen einer Eisessiglösung des betreffenden Chinons (1:25) mit einer alkoholischen Lösung des betreffenden o-Diamins (1:10), die Lösungen enthielten molekulare Mengen beider Stoffe. Die ausgeschiedenen Tribromchinoxaline wurden aus Schwefelkohlenstoff, das Toluresazin aus Alkohol, umkrystallisiert.

Toluresazin: $(C_{16}H_{16})<\begin{matrix}C:N\\C:N\end{matrix}>C_7H_6$.

Gelblich weiße Nadeln, Schmelzpunkt 155°. In Benzol und Schwefelkohlenstoff sind sie leicht löslich, in heißem Alkohol, Aether und Aceton lösen sie sich schwerer auf, in Wasser sind sie unlöslich.

[1]) A. 229, 213.

Analyse.

0,1180 g Substanz gaben 8,5 ccm N, b = 724, t = 15°.

Berechnet für $C_{25}H_{22}N_2$:	Gefunden:
N = 8,02	8,13%

Tribromresazin: $(C_{16}H_{13}Br_3)<\begin{matrix}C:N\\C:N\end{matrix}>C_6H_4$.

Gelbliche, stark verfilzte Nadeln, Schmelzpunkt 255°, die leicht löslich in Schwefelkohlenstoff, schwer löslich in Benzol, Aceton, unlöslich in Wasser, Alkohol und Aether sind.

Analyse:

0,1260 g Substanz gaben 0,2314 g CO_2 und 0,0378 g H_2O.
0,1686 g Substanz gaben 7,4 ccm N, b = 725 mm, t = 16°.
0,0756 g Substanz gaben 3,3 ccm N, b = 721 mm, t = 14°.

Berechnet für $C_{24}H_{17}Br_3N_2$:	Gefunden:
C = 50,25	50,09%
H = 2,99	3,33%
N = 4,90	I. 4,94% II. 4,87%

Tolutribromresazin: $(C_{16}H_{13}Br_3)<\begin{matrix}C:N\\C:N\end{matrix}>C_7H_6$.

Kleine gelbliche Nadeln, Schmelzpunkt 275—280°, die leicht löslich in Benzol, Schwefelkohlenstoff, schwer löslich in Eisessig und unlöslich in Wasser, Alkohol und Aether sind.

Analyse:

0,1984 g gaben 0,3714 g CO_2 und 0,0602 g H_2O.
0,1428 g gaben 5,9 ccm N, b = 709 mm, t = 12°.
0,1018 g gaben 4,3 ccm N, b = 709 mm, t = 12°.

Berechnet für $C_{25}H_{19}Br_3N_2$:	Gefunden:
C = 51,10	51,06%
H = 3,26	3,39%
N = 4,78	I. 4,62% II. 4,67%

Tribromretenchinon und Phenyl- bezw. Naphthylhydrazine.

Tribromretenchinonmonophenylhydrazon:

$$(C_{16}H_{13}Br_3)<\begin{matrix}C:N_2HC_6H_5\\CO.\end{matrix}$$

2 g Tribromretenchinon werden in ungefähr 30 ccm absolutem Aether gelöst, filtriert und mit einer Lösung von 1,3 g Phenylhydrazin in 10 ccm Aether versetzt. Es scheiden sich dabei geringe Mengen eines weißen Niederschlages ab, der abfiltriert wird. Das Filtrat wird sodann auf dem Wasserbad erhitzt, der Aether entweicht und es läßt sich wie bei der Darstellung des Retenchinonphenylhydrazins Ammoniak- und Benzolbildung beobachten. Nach

ungefähr 2 Stunden ist die Reaktion beendet und es resultiert eine feste bröcklige Masse, die mit Aether solange gewaschen wird, bis derselbe farblos bleibt. Das zurückbleibende Hydrazin krystallisiert man aus Schwefelkohlenstoff um und erhält es so als hellrote kleine Nadeln mit einem Schmelzpunkt = 245°, die sich leicht in Schwefelkohlenstoff lösen, in Alkohol und Aether dagegen unlöslich sind.

Analyse:

0,1596 g Substanz gaben 0,2846 g CO_2 und 0,0510 g H_2O.
0,1307 g Substanz gaben 0,2328 g CO_2 und 0,0416 g H_2O.
0,1564 g Substanz gaben 0,1478 g AgBr.
0,1686 g Substanz gaben 0,1594 g AgBr.
0,1736 g Substanz gaben 7,5 ccm N, b = 719 mm, t = 17°.

Berechnet für $C_{24}H_{19}ON_2Br_3$:	Gefunden: I.	II.
C = 48,73	48,63	48,68%
H = 3,22	3,57	3,56%
Br = 40,58	40,22	40,24%
N = 4,73	4,73%	

Das hierbei in Form eines weißen Niederschlages entstehende Nebenprodukt ist nicht etwa, wie vermutet werden könnte, ein dem Phenanthroxazin[1]) ähnlicher Stoff, es enthält dafür zuviel N und keinen O; es ist eine in absolutem Aether unlösliche, in Alkohol dagegen leicht lösliche, gut krystallisierende Verbindung vom Schmelzpunkt 230°. Eine Zerlegung konnte infolge der geringen Mengen, die erhalten wurden, leider nicht ausgeführt werden. Analysen ergaben im Mittel folgende prozentische Zusammensetzung:

C = 38,11%, H = 5,08%, N = 14,39%, Br = 43,08%.

Diese Zahlen kommen der Formel $C_{18}H_{30}N_6Br_3$ sehr nahe.

Analyse:

0,1154 g Substanz gaben 0,1610 g CO_2 und 0,0519 g H_2O.
0,0900 g Substanz gaben 0,1260 g CO_2 und 0,0419 g H_2O.
0,1450 g Substanz gaben 19,6 ccm N, b = 726 mm, t = 25°.
0,1452 g Substanz gaben 0,1470 g AgBr.
0,1321 g Substanz gaben 0,1338 g AgBr.

Berechnet für $C_{18}H_{30}N_6Br_3$:	Gefunden: I.	II.
C = 37,89	38,05	38,17%
H = 5,26	4,99	5,17%
N = 14,76	14,39%	
Br = 42,10	43,07	43,09%

[1]) Bamberger und Grob, Ber. 34, 533.

Auf folgende Weise wurde noch eine Reihe anderer Hydrazone des Tribromretenchinons hergestellt. Man löst gleiche Gewichtsmengen des Chinons und des betreffenden Hydrazins in absolutem Alkohol, mischt beide Lösungen, kocht ungefähr 1 Stunde auf dem Wasserbade, filtriert dann das ausgeschiedene Hydrazon ab, und reinigt es durch Umlösen aus Benzol.

Tribromretenchinon-p-nitrophenylhydrazon:

$$(C_{16}H_{13}Br_3)<\begin{matrix}C: N_2HC_6H_4NO_2\\ CO.\end{matrix}$$

Hellrote Krystallnädelchen, die sich nur durch Umlösen aus heißem Schwefelkohlenstoff reinigen ließen. In Benzol sind sie schwer, in Alkohol, Aether und Aceton unlöslich. Bei einer Temperatur über 350° schmolzen sie unter Zersetzung.

Analyse:

0,1840 g Substanz gaben 0,3046 g CO_2 und 0,0500 g H_2O.
0,1516 g Substanz gaben 8,7 ccm N, b = 729, t = 12°.

Berechnet für $C_{21}H_{18}O_3N_3Br_3$:	Gefunden:
C = 45,27	45,14%
H = 2,85	3,04%
N = 6,62	6,55%

Tribromretenchinonmonodiphenylhydrazon:

$$(C_{16}H_{13}Br_3)<\begin{matrix}C: N_2(C_6H_5)_2\\ CO.\end{matrix}$$

Dunkelrote glänzende Nadeln, Schmelzpunkt 260—265°, die sich sehr leicht in Schwefelkohlenstoff, leicht in Benzol und Eisessig, schwer in Alkohol und Aether lösen.

Analyse:

0,1392 g Substanz gaben 4,9 ccm N, b = 724 mm, t = 15°.

Berechnet für $C_{30}H_{23}ON_2Br_3$:	Gefunden:
N = 4,20	3,98%

Tribromretenchinonmono-α-naphthylhydrazon:

$$(C_{16}H_{13}Br_3)<\begin{matrix}C: N_2HC_{10}H_7\\ CO.\end{matrix}$$

Karmoisinrote Nadeln, die erst über 300° schmelzen und sich in Schwefelkohlenstoff und Benzol leicht, in Alkohol, Aether und Aceton dagegen schwer lösen.

Analyse:

0,1110 g Substanz gaben 0,2126 g CO_2 und 0,0342 g H_2O.
0,1304 g Substanz gaben 4,9 ccm N, b = 724, t = 15°.

Berechnet für $C_{28}H_{21}ON_2Br_3$:	Gefunden:
C = 52,42	52,24%
H = 3,28	3,45%
N = 4,38	4,24%

Tribromretenchinonmono-β-naphthylhydrazon:

$$(C_{16}H_{13}Br_3)<\begin{matrix}C:N_2HC_{10}H_7\\CO.\end{matrix}$$

Rötliche Nadeln, die über 300° unter Zersetzung schmelzen und sich in Schwefelkohlenstoff sehr leicht, in Benzol leicht und in Alkohol, Aether und Aceton schwer lösen.

Analyse:

0,1136 g Substanz gaben 0,2183 g CO_2 und 0,0363 g H_2O.
0,1330 g Substanz gaben 5 ccm N, b = 727 mm, t = 15°.

Berechnet für $C_{28}H_{21}ON_2Br_3$:	Gefunden:
C = 52,42	52,41%
H = 3,28	3,57%
N = 4,38	4,26%

Semicarbazone.

Thiele stellt die Semicarbazone der Naphthochinone mit alkoholischen Lösungen der Chinone her; bei dem Retenchinon und dem Tribromretenchinon ließ sich Alkohol nicht verwenden, da beide Stoffe darin zu schwer löslich sind, es wurde daher als Lösungsmittel Eisessig genommen, der sich gut bewährte. In bezug auf die Mengenverhältnisse ist es gleichgültig, ob man molekulare Mengen der Komponenten nimmt oder einen Ueberschuß von Semicarbazid, da in allen Fällen bei den hier vorliegenden Chinonen nur ein Monosemicarbazon entsteht. Die Herstellung bei den nachstehend angeführten Semicarbazonen wurde auf folgende Weise durchgeführt: 1,5 g Chinon werden in 50 g Eisessig gelöst, zum Sieden erhitzt und mit einer Lösung von 1,5 g salzsaurem Semicarbazid in wenig Wasser versetzt. Beim Erkalten erstarrt allmählich das Ganze zu einem gelben Krystallbrei des entstandenen Semicarbazons. Man saugt dasselbe ab, wäscht es erst mit Eisessig und dann mit Wasser, löst es aus Pyridin um und trocknet es bei 120—125°.

Retenchinonmonosemicarbazon:

$$(C_{16}H_{16})<\begin{matrix}C:NNHCONH_2\\CO.\end{matrix}$$

Gelbe Kristallnadeln, Schmelzpunkt 200°, die in heißem Alkohol und Aceton löslich, im Wasser dagegen unlöslich sind. In Aether, Schwefelkohlenstoff, Benzol lösen sie sich schwer.

Analyse:

0,1160 g Substanz gaben 13,5 ccm N, b = 724 mm, t = 15°.

Berechnet für $C_{19}H_{19}O_2N_3$:	Gefunden:
N = 13,11	13,14%

Tribromretenchinonmonosemicarbazon:

$$(C_{16}H_{13}Br_3)<\begin{matrix}C:NNHCONH_2\\CO.\end{matrix}$$

Gelbe Krystalle, Schmelzpunkt 280—285°, die sich leicht in heißem Pyridin, schwer in Eisessig lösen, in Wasser, Alkohol, Aether, Aceton, Schwefelkohlenstoff und Benzol dagegen unlöslich sind.

Analyse:

0,2236 g Substanz gaben 0,3320 g CO_2 und 0,0612 g H_2O.
0,1234 g Substanz gaben 0,1836 g CO_2 und 0,0346 g H_2O.
0,1390 g Substanz gaben 9,4 ccm N, b = 713 mm, t = 16°.

Berechnet für $C_{19}H_{16}O_2N_3Br_3$:	Gefunden: I.	II.
C = 40,85	40,50	40,58%
H = 2,89	3,06	3,14%
N = 7,55	7,49%	

Amidoguanidine.

Tribromretenchinonmonoamidoguanidin:

$$(C_{16}H_{13}Br_3)<\begin{matrix}C:N.NH\\CO\quad H_2N\end{matrix}>C:NH.$$

Das salzsaure Salz des Tribromretenchinonmonoamidoguanidins $C_{19}H_{17}ON_4Br_3$, HCl läßt sich auf folgende Weise erhalten: 5 g Tribromretenchinon werden in 250 g heißem Eisessig gelöst und mit einer konzentrierten Lösung von 1,5 g salzsaurem Amidoguanidin in heißem, salzsäurehaltigem Wasser versetzt. Das Ganze kocht man dann ungefähr 2 Stunden am Rückflußkühler, bis sich das Salz als gelber krystallinischer Niederschlag ausscheidet. Durch Umlösen aus kaltem, salzsäurehaltigem Methylalkohol wird er gereinigt. Das salzsaure Salz zersetzt sich bei 218—220°. Es löst sich in Methylalkohol und Aethylalkohol, ist aber in den meisten anderen organischen Lösungsmitteln sehr schwer löslich.

Analyse:

0,2028 g Substanz gaben 0,2852 g CO_2 und 0,0628 g H_2O.
0,1822 g Substanz gaben 14,7 ccm N, b = 700 mm, t = 15°.

Berechnet für $C_{19}H_{18}ON_4Br_3Cl$:	Gefunden:
C = 38,41	38,35%
H = 3,05	3,46%
N = 9,36	8,81%

Durch Versetzen einer wässerigen Suspension des Salzes mit Ammoniak erhält man das freie Tribromretenchinonmonoamidoguanidin in roten Kryställchen. Die Base schmilzt bei ungefähr 285° unter Zersetzung; sie löst sich in Methylalkohol, Alkohol und Aether, in Wasser ist sie unlöslich.

Retenchinonmonoamidoguanidin:

$$(C_{16}H_{16})<\begin{matrix}C:N.NH\\CO\quad H_2N\end{matrix}>C:NH.$$

Das salzsaure Salz wird auf gleiche Weise wie das Guanidinderivat des Tribromretenchinons hergestellt, nur löst man das Retenchinon in absolutem Alkohol. Es resultieren orangegelbe Nadeln, die aus absolutem salzsäurehaltigem Alkohol umkrystallisiert wurden. Die erhaltenen Krystalle trocknet man dann bei 80°, sie schmelzen bei 253—254° unter Zersetzung und sind leicht löslich in Methylalkohol und Aethylalkohol, löslich in kaltem Wasser, sehr schwer löslich in Aceton und Benzol und unlöslich in Schwefelkohlenstoff und Aether.

Analyse:

0,1152 g Substanz gaben 16,4 ccm N, b = 723 mm, t = 15°.
0,1078 g Substanz gaben 15,1 ccm N, b = 724 mm, t = 16°.

Berechnet für $C_{19}H_{21}N_4OCl$:	Gefunden: I.	II.
N = 15,74	16,08	15,76%

Die freie Base erhält man durch Anschütteln des salzsauren Salzes mit wenig Wasser und Zugeben von 3%igem Ammoniak. Man saugt dann ab und trocknet. Die rote Base ist wasserunlöslich und wenig beständig, nach einigen Tagen färbt sie sich gelb, ebenso beim Erhitzen auf ungefähr 100°.

Mononitrotribromretenchinon. $C_{18}H_{12}Br_3O_2NO_2$.

Bei der Einwirkung von rauchender Salpetersäure auf Tetrabromreten entsteht ein Gemisch von Tribromretenchinon und Nitrotribromretenchinon; läßt man nun die rauchende Salpetersäure bei ca. 5° auf Tribromretenchinon einwirken, so erhält man

dasselbe Nitrotribromretenchinon wie vorher auf folgende Weise: 3 g Tribromretenchinon werden nach und nach unter Kühlung ($t = 0—5^0$) in 15 ccm rauchende Salpetersäure eingetragen. Das Chinon löst sich dabei auf. Die Lösung gießt man dann in kaltes Wasser, saugt den Niederschlag ab und löst ihn in heißem Aceton, beim Erkalten scheidet sich die Nitroverbindung in langen, gelben Nadeln ab, die bei 255° schmelzen, sich leicht in Benzol, Aceton, Schwefelkohlenstoff, schwer dagegen in Alkohol und Aether lösen.

Analyse:

0,1140 g Substanz gaben 2,6 ccm N, b = 724 mm, t = 15°.
0,1574 g Substanz gaben 3,8 ccm N, b = 725 mm, t = 14°.

Berechnet für	Gefunden:	
$C_{18}H_{12}O_4NBr_3$:	I.	II.
N = 2,57	2,58	2,74%

Im Anschluß an vorstehende Untersuchungen sind nun von dem einen von uns gemeinsam mit H. Grimm noch weitere Studien über das Reten in Angriff genommen worden, und zwar haben wir zunächst das Verhalten des Retenchinons gegen Organomagnesiumhaloide untersucht. Leitend war für uns der Gedanke, vielleicht auf ähnliche Weise, wie Werner und Grob[1]) aus dem Phenanthrenchinon Diphenylphenanthren erhielten, zu ähnlichen interessanten Aufbauprodukten[2]) des Retens zu gelangen.

Bei der Einwirkung von Phenylmagnesiumbromid auf Retenchinon entsteht denn auch tatsächlich das 9.10 Dioxydiphenyldihydroreten, und zwar gelangt man auf folgende Weise dazu:

5 g trockenes, fein pulverisiertes Retenchinon werden in ca. 25 g absolutem Aether suspendiert und in kleinen Portionen zu einer Lösung von 8,4 g Phenylmagnesiumbromid in 20 g absolutem Aether (das in der üblichen Weise aus 7,5 g Brombenzol und 0,9 g Magnesium bereitet wird) gegeben, wobei die Heftigkeit der Reaktion durch Abkühlen gemildert wird. Wenn alles Phenanthrenchinon eingetragen ist, erhitzt man noch 1 Stunde am Rückflußkühler. Hierauf gießt man die Flüssigkeit in verdünnte Schwefelsäure und schüttelt mit Aether aus. Beim Verdunsten des Aethers bleibt eine ölige, gelbliche Masse zurück. Nach dem Waschen mit Aether und Umlösen aus Alkohol resultieren weiße Krystalle. Sie zeigen den Schmelzpunkt 173—174° C. und sind in Wasser unlöslich, löslich in heißem Alkohol und Aether,

[1]) Ber. 37, III., 2892.
[2]) Heiduschka, Habilitationsschrift, München 1909.

leicht löslich in Aceton und Benzol, sehr leicht löslich in Schwefelkohlenstoff. In Schwefelsäure ist der Stoff mit roter Farbe löslich, die beim Erwärmen in Gelb und Braun übergeht.

Analyse:

0,1717 g Substanz gaben 0,5363 g CO_2 und 0,1056 g H_2O.

Berechnet für $C_{30}H_{28}O_2$:	Gefunden:
C = 85,66	85,20%
H = 6,71	6,85%

Ueber die Reduktion und Oxydation dieses Dioxydiphenyldihydroretens und über die Einwirkungsprodukte der Organomagnesiumhaloide auf Bromretenchinone und auf das Retenketon werden wir später berichten.

Mitteilungen aus der pharmazeutisch-chemischen Abteilung des chemischen Universitäts-Laboratoriums (Prof. Naumann) zu Gießen.

2. Spaltung razemischer Cyanhydrine durch Emulsin.

Von K. Feist.

(Eingegangen den 18. XII. 1909.)

Wie am Benzaldehydcyanhydrin[1]) gezeigt worden ist, läßt sich die linksdrehende Modifikation durch Einwirkung von Emulsin auf die razemische Form gewinnen, während die rechtsdrehende Form bei der Synthese von Benzaldehydcyanhydrin in Gegenwart von Emulsin entsteht. S. J. Manson Auld[2]) hat nun die bemerkenswerte Beobachtung gemacht, daß selbst ohne Gegenwart von Emulsin ein schwach optisch aktives Mandelsäurenitril gebildet wird. Er gibt an: „Benzaldehydecyanohydrin was prepared by the action of hydrochloric acid on a mixture of potassium cyanide and benzaldehyde. After purification, the product was found to have as slight laevorotation."

Wie er die Güte hatte, mir mitzuteilen, hat er die Synthese in der üblichen Weise aus Benzaldehyd, Cyankalium und Salzsäure bei gewöhnlicher Temperatur ausgeführt und das erhaltene Produkt durch Ausschütteln mit Aether getrennt.

---

[1]) Arch. d. Pharm. 247, 226 (1909).

[2]) Journ. of the Chem. Soc. 95, 929 (1909).

Bei dem von mir ausgeführten Versuche verfuhr ich in folgender Weise: 10 g optisch inaktiver Benzaldehyd (Kahlbaum) wurden mit einer Lösung von 7 g Cyankalium in 10 ccm Wasser kräftig durchgeschüttelt und dann langsam unter Abkühlen und weiterem Schütteln mit 16 g Salzsäure (25%) versetzt. Darauf wurde das entstandene Nitril mit Aether aufgenommen, die Lösung auf 25 ccm gebracht und auf ihr Drehungsvermögen geprüft. Sie erwies sich jedoch als völlig inaktiv.

Neuerdings hat nun E. Erlenmeyer[1]) bei seinen Untersuchungen über Zimmtsäuren gefunden, daß sich die Benzaldehyde verschiedenen Ursprungs durchaus verschieden verhalten. Es ist daher wünschenswert, daß die Beobachtung von M. Auld an vielen Benzaldehyden nachgeprüft wird.

Nachdem die Spaltung des r-Benzaldehydcyanhydrins durch Emulsin gelungen war, lag die Wahrscheinlichkeit nahe, daß auch andere Cyanhydrine, wenigstens solche, die bei ihrer Synthese in Gegenwart von Emulsin ein optisch aktives Nitril liefern, spaltbar sein würden. Hierauf habe ich die Cyanhydrine des Acetaldehyds, Isobutylaldehyds und Zimmtaldehyds geprüft, die sämtlich, wie L. Rosenthaler[2]) gefunden hat, die rechtsdrehende Form ergeben. Die Spaltung des r-Acetaldehyd- und r-Zimmtaldehydcyanhydrins ist ebenfalls gelungen, für die des r-Isobutylaldehydcyanhydrins konnten jedoch die geeigneten Bedingungen bisher nicht gefunden werden.

Die Versuchsbedingungen waren folgende:

1a. 0,25 g Emulsin (Kahlbaum) wurden mit 20 ccm Wasser angerieben und mit 2 g r-Acetaldehydcyanhydrin gemischt. Durch die Mischung wurde 24 Stunden lang ein Luftstrom geleitet. Darauf wurde mit Aether extrahiert, der Aether verdunstet, der Rückstand mit Chloroform aufgenommen, mit Natriumsulfat entwässert und auf 10 ccm gebracht. Die so erhaltene Lösung erwies sich optisch inaktiv.

1b. r-Isobutylaldehydcyanhydrin wurde der gleichen Behandlung, jedoch unter Verwendung von 30 ccm Wasser unterworfen. Auch hier war eine Spaltung nicht zu erkennen.

Zu diesem ersten Versuche war eine hohe Konzentration gewählt worden, weil hierbei der Eintritt einer Spaltung am aussichtsreichsten schien. Da diese aber nicht festzustellen war, so konnten möglicherweise die leichtlöslichen Cyanhydrine unter diesen Bedingungen das Emulsin ungünstig beeinflußt haben. Ein zweiter Versuch wurde daher in größerer Verdünnung ausgeführt.

[1]) Ber. 1909, 2649 u. 2655.

[2]) Biochem. Ztschr. 17, 264 (1909).

2a und b. Auch bei Verwendung von 200 ccm Wasser lieferten weder das Acetaldehydcyanhydrin, noch das Isobutylaldehydcyanhydrin ein optisch aktives Nitril.

Da die größere Verdünnung ebenfalls ein negatives Resultat ergeben hatte, wurde nun die Menge des Emulsins vergrößert und wieder zunächst eine höhere (3a und b), dann eine niedrigere (4a und b) Konzentration der Cyanhydrine gewählt.

3a. 1 g Emulsin (Kahlbaum) wurde mit 4 g Wasser angerieben, 4 g r-Acetaldehydcyanhydrin zugesetzt und 1½ Stunde geschüttelt. Darauf wurde mit Aether ausgezogen und, wie in 1a angegeben ist, weiter behandelt. Eine Drehung war nicht zu beobachten.

3b. Das Isobutylaldehydcyanhydrin blieb unter diesen Bedingungen ebenfalls optisch inaktiv.

4a und b. Auch die Verwendung von 100 g Wasser unter sonst gleichen Bedingungen lieferte kein positives Ergebnis.

5a und b. An Stelle von Emulsin (Kahlbaum) wurde Emulsin (Schuchardt) verwandt, nachdem sich der Einfluß verschiedener Emulsine auf die Schnelligkeit der Synthese von d-Benzaldehydcyanhydrin[1]) gezeigt hatte. Die übrigen Bedingungen waren die gleichen wie im Versuch 4. Eine optische Aktivität war aber auch hier nicht eingetreten.

Da das Emulsin (Schuchardt) in größerer Verdünnung zu keinem optisch aktiven Körper geführt hatte, sollte nun auch damit die Einwirkung in höherer Konzentration versucht werden. Zuvor sollte aber ermittelt werden (6. α. β.), welcher Grad von Aktivität bei der Synthese unter diesen Bedingungen erreicht wird.

6α. 5 g Emulsin wurden mit 20 ccm Wasser angerieben, 5,6 g Blausäure (12%) zugegeben und nach einer Stunde 1,1 g Acetaldehyd unter ständigem Schütteln innerhalb von 1½ Stunden zugesetzt. Nach weiterem einstündigen Stehen bei 20° wurde mit Aether ausgeschüttelt und, wie in Versuch 1a, weiter behandelt. Die auf 10 ccm gebrachte Lösung ergab im 1 dcm-Rohre $\alpha + 0{,}75°$.

6a. Unter ähnlichen Bedingungen sollte nun die Spaltung versucht werden. Dazu wurden 5 g Emulsin mit 20 g Wasser angerieben und unter Umschütteln innerhalb von 1½ Stunde mit 1,8 g Acetaldehydcyanhydrin versetzt. Darauf wurde 24 Stunden lang ein Luftstrom durch die Flüssigkeit geleitet und sodann mit Aether ausgeschüttelt. Nach dem Verdunsten des Aethers wurde der Rückstand mit Chloroform aufgenommen, mit Natriumsulfat entwässert und die Lösung auf 10 ccm gebracht. Diese zeigte jetzt eine deutliche Linksdrehung. Sie betrug im 1 dcm-Rohre $\alpha - 0{,}2°$.

Weniger erfolgreich war der unter den gleichen Bedingungen ausgeführte Spaltungsversuch des r-Isobutylaldehydcyanhydrins, obwohl die Synthese einen stark aktiven Körper lieferte. Sie

[1]) Arch. d. Pharm. 247, 543 (1909).

wurde, wie unter 6α angegeben ist, ausgeführt, nur unter Verwendung von 4 g Isobutylaldehyd an Stelle des Acetaldehyds. Die Ablenkung im 1 dcm-Rohre betrug $\alpha + 1{,}35^0$.

6b. Der Spaltungsversuch wurde unter Anlehnung an 6a mit 2,7 g r-Isobutylaldehydcyanhydrin ausgeführt. Eine optische Aktivität war nicht zu beobachten. Ebensowenig war eine Spaltung zu erkennen, als der Versuch, unter sonst gleichen Verhältnissen, mit 100 g Wasser wiederholt wurde.

Da unter den zuletzt angegebenen Versuchsbedingungen wohl die teilweise Spaltung des r-Acetaldehydcyanhydrins aber nicht die des r-Isobutylaldehydcyanhydrins gelungen war, sollte nun auch ein aromatisches r-Aldehydcyanhydrin der gleichen Behandlung unterworfen werden. Gewählt wurde dazu das r-Zimmtaldehydcyanhydrin. Zuvor wurde aber ebenfalls durch einen synthetischen Versuch festgestellt, welcher Grad von Aktivität erreicht wird, und mit welchem Werte man daher zu rechnen haben würde.

7α. Wie 6α, nur unter Verwendung von 6,7 g Zimmtaldehyd an Stelle des Acetaldehyds. Die Aktivität der auf 20 ccm gebrachten Chloroformlösung betrug im 1 dcm-Rohre $\alpha + 0{,}2^0$.

Nach Wiederholung des Versuchs unter gleichen Bedingungen, jedoch unter Verwendung von 100 ccm Wasser, betrug die Ablenkung $\alpha + 0{,}6^0$.

7a. Wie 6a, unter Verwendung von 4 g r-Zimmtaldehydcyanhydrin, das in 40 g Chloroform gelöst war. Die mit Chloroform auf 20 ccm gebrachte Lösung zeigte im 1 dcm-Rohre eine Ablenkung von $\alpha - 0{,}2^0$. Auch hier wurde der Versuch unter Verwendung von 100 ccm Wasser wiederholt, da diese Konzentration sich in 7α als günstiger erwiesen hatte. Die Ablenkung betrug jetzt $\alpha - 0{,}55^0$.

Hiermit ist unter dem Einflusse des Emulsins eine teilweise Spaltung des r-Benzaldehyd-, r-Acetaldehyd- und r-Zimmtaldehydcyanhydrins gelungen. Daraus läßt sich der Schluß ziehen, daß unter geeigneten Bedingungen auch alle anderen Cyanhydrine spaltbar sind, die bei ihrer Synthese in Gegenwart von Emulsin ein optisch aktives Nitril liefern. Für diese gilt die allgemeine Gleichung:

$$\text{r-Cyanhydrin} + \text{Emulsin} \rightleftarrows \text{l-Cyanhydrin (d-Cyanhydrin)} + \text{Aldehyd} + \text{HCN} + \text{Emulsin}.$$

Die Drehungsrichtung des durch Spaltung gewonnenen Nitrils ist der des durch Synthese erhaltenen entgegengesetzt. Auf diese Weise gelingt es, mit Hilfe von Emulsin beide optischen Isomeren der Cyanhydrine darzustellen.

Mitteilung aus dem pharmazeutischen Institut
der Universität Strassburg i. E.

Die Spaltung des Amygdalins unter dem Einfluſs von Emulsin.

Von L. Rosenthaler.

(Eingegangen den 6. I. 1910.)

Die letzte Veröffentlichung des Herrn K. Feist[1]) veranlaßt mich zu folgender Mitteilung, die ich sonst lieber bis zum völligen Abschluß meiner Untersuchungen verschoben hätte.

Die chemischen Vorgänge, die sich in dem System Amygdalin —Emulsin abspielen, sind beträchtlich komplizierter, als man noch bis vor verhältnismäßig kurzer Zeit annehmen konnte. Die noch auf die Untersuchungen von Liebig und Wöhler[2]) zurückzuführende Spaltungsformel

$$\underset{\text{Amygdalin}}{C_{20}H_{27}NO_{11}} + 2\,H_2O = \underset{\text{Benzaldehyd}}{C_6H_5CHO} + \underset{\text{Blausäure}}{HCN} + 2\,\underset{\text{Glykose}}{C_6H_{12}O_6}$$

gibt nur einen Teil der Vorgänge (den hydrolytischen) wieder und diesen unvollständig.

Man sieht leicht, daß (rein theoretisch) die Spaltung des Amygdalins, das nach allen seinen Reaktionen als ein (α,β)-Diglykosid des d-Mandelsäurenitrils

$$C_6H_5.CH{<}\overset{CN}{O}.C_6H_{10}O_4.O.C_6H_{11}O_5$$

zu betrachten ist, in recht verschiedener Weise vor sich gehen kann, je nach der Stelle, an der die Spaltung einsetzt. Es ist indes nicht mehr nötig, alle diese Möglichkeiten auseinanderzusetzen, da durch S. J. Manson Auld[3]) nachgewiesen ist, daß als Zwischenprodukt der Amygdalinspaltung das Mandelsäurenitrilglykosid

$$C_6H_5CH{<}\overset{CN}{O}.C_6H_{11}O_5$$

auftritt. Der erste Spaltungsvorgang ist also folgender:

$$\underset{\text{Amygdalin}}{C_{20}H_{27}NO_{11}} + H_2O = \underset{\substack{\text{Mandelsäure-}\\\text{nitrilglykosid}}}{C_{14}H_{17}NO_6} + \underset{\text{Glykose}}{C_6H_{12}O_6}$$

[1]) Dieses Archiv **247** (1909), S. 542.
[2]) Annalen d. Pharmazie **22** (1837), S. 1.
[3]) Journ. of Chem. Society (Transactions) **93** (1908), S. 1276.

Für die Zerlegung des Mandelsäurenitrilglykosids kommen im wesentlichen zwei Möglichkeiten in Betracht: 1. Das Molekül wird an seinen drei Angriffsstellen gleichzeitig gespalten. Dann treten Benzaldehyd, Blausäure und Glykose gleichzeitig und in äquimolekularen Mengen auf. 2. Es bilden sich zunächst Benzaldehydcyanhydrin und Glykose und ersteres wird sekundär in seine Komponenten gespalten. Eine dritte Möglichkeit, nämlich die, daß zunächst Blausäure und eine Glykose-Verbindung des Benzaldehyds entstehen, fällt praktisch mit der ersten zusammen, da eine derartige Verbindung gegen Wasser nicht beständig ist.

Trifft Fall 2 zu, so muß das entstandene Nitril optisch aktiv sein, da der Benzaldehydcyanhydrinkomplex des Amygdalins zweifellos die Konfiguration des d-Benzaldehydcyanhydrins besitzt[1]). Herr K. Feist, der diese Ueberlegung zuerst angestellt hat, konnte in der Tat auch nachweisen[2]), daß das aus dem Spaltungsgemisch isolierte Nitril Rechtsdrehung besitzt. Er schloß daraus, daß der Fall 2 der tatsächlich eintretende sei. Nachdem aber gezeigt werden konnte[3]), daß Benzaldehyd und Blausäure unter dem Einfluß des Emulsins ebenfalls d-Benzaldehydcyanhydrin bilden, so war die von Herrn Feist beobachtete Tatsache offenbar kein Beweis mehr für den daraus gezogenen Schluß. Herr Feist hat sich deshalb bemüht, einen anderen, oder, nach seiner Ausdrucksweise einen „weiteren" Beweis für seine Auffassung zu erbringen[4]). Er stellte Parallelversuche an, indem er einerseits Amygdalin mit Emulsin zersetzte (dieser Versuch sei in der Folge als A-Versuch bezeichnet), andererseits entsprechende Mengen von Benzaldehyd, Blausäure und Glykose mit derselben im A-Versuch angewandten Emulsin-Menge zusammenschüttelte (B-Versuch) und die Drehung des in beiden Fällen entstehenden Nitrils feststellte. Da die bei den A-Versuchen ermittelte Drehung höher war, als die der anderen, so glaubte Herr Feist den gesuchten Beweis gefunden zu haben. Nachdem aber Auld[5]) bei ähnlichen Versuchen zu gegenteiligen Resultaten

---

[1]) Wenn Herr Feist in seiner letzten Mitteilung die Frage wieder in die Debatte zieht, ob der Benzaldehydcyanhydrinkomplex im Amygdalin asymmetrisch ist, so vermag ich eine Notwendigkeit hierfür nicht einzusehen. Diese Frage bedarf keiner Erörterung mehr, da Amygdalin bekanntlich mit starker Salzsäure l-Mandelsäure liefert.

[2]) Dieses Archiv **246** (1908), S. 206.

[3]) Dieses Archiv **246** (1908), S. 365 und Biochemische Zeitschrift **14** (1908), S. 238.

[4]) Dieses Archiv **247** (1909), S. 226.

[5]) Journ. of the Chem. Society **95** (1909), S. 929.

gelangt war und Herr Feist bei der Nachprüfung[1]) gefunden hatte, daß das Ergebnis je nach den angewandten Emulsinpräparaten verschieden ist, mußte Herr Feist die Unrichtigkeit auch dieser Beweisführung einsehen. Ich selbst habe unmittelbar nach dem Erscheinen der betreffenden Mitteilung des Herrn Feist[2]) und ehe ich noch von den Auld'schen Versuchen Kenntnis hatte, Nachprüfungen vorgenommen und hatte Resultate erhalten, die direkt denen des Herrn Feist widersprachen, d. h. B lieferte eine größere Drehung als A. Ich habe dann aber noch zwei andere Emulsinpräparate herangezogen und diese hatten wiederum abweichende Ergebnisse verursacht. Die Versuche wurden in genau derselben Weise ausgeführt, wie die des Herrn Feist[3]). Nach 2 Stunden wurden die Flüssigkeiten gleichzeitig mit je 100 ccm Aether 5 Minuten lang geschüttelt und der Rückstand der mit entwässertem Natriumsulfat behandelten ätherischen Lösung mit Chloroform aufgenommen. Hier die beobachteten Rechtsdrehungen:

		A.	B.
Emulsin I	1.	0,27°	1,02°
	2.	0,24°	2,0°
	3.	0,25°	1,69°
Emulsin II	1.	0,44°	0,50°
	2.	0,40°	0,39°
	3.	0,40°	0,35°
Emulsin III		0,93°	0,32°

Die Ergebnisse sind also, wie auch aus diesen Versuchen zu ersehen, völlig von den Eigenschaften des verwendeten Emulsins abhängig, da mit Emulsin I die Drehung von B größer ist wie die von A, mit Emulsin III gerade das Umgekehrte eintritt, während mit Emulsin II die beiden Parallelversuche ungefähr die gleiche Drehung liefern. In dem Ausfall dieser Versuche sehe ich in Uebereinstimmung mit Herrn Feist eine Bestätigung der von mir vertretenen Ansicht, daß die synthetisierenden und spaltenden Wirkungen des Emulsins auf zwei verschiedene Bestandteile des Emulsins zurückzuführen sind. Daneben halte ich es aber nicht für überflüssig, darauf hinzuweisen, daß die zweite Beweisführung des Herrn Feist auch dann unzulänglich gewesen wäre, wenn sämtliche Parallel-

[1]) Dieses Archiv **247** (1909), S. 542.

[2]) Dieses Archiv **247** (1909), S. 226.

[3]) Zu A wurden also verwendet 0,25 g Emulsin und 12 g Amygdalin in 150 ccm Wasser, zu B ebensoviel Emulsin, 2,5 g Benzaldehyd, 0,638 g HCN, 8,8 g Glykose in 150 ccm Wasser, Temp. 18°.

versuche, wie sie von ihm, A u l d und mir ausgeführt wurden, genau dasselbe (relative) Resultat ergeben hätten. Und das aus folgenden Gründen:

1. Die Größe der in den beiden Parallelversuchen ermittelten Drehungen wird außer von der Konzentration der wirksamen Bestandteile von den Geschwindigkeiten abhängen, mit denen der spaltende und der synthetische Vorgang verlaufen. Es ist durch nichts bewiesen, daß diese Geschwindigkeiten auch bei gleicher Konzentration der beiden wirksamen enzymatischen Bestandteile identisch sind.

2. Die Verhältnisse liegen insofern bei den A-Versuchen anders als bei den B-Versuchen, als bei A zunächst nur geringe Mengen von Blausäure und Benzaldehyd frei werden und diese sofort von der gesamten anwesenden Menge des Emulsins beeinflußt werden. Außerdem wird, bedingt durch die Zwischenverbindung Amygdalin—Emulsin in den A-Versuchen die Berührung der drei Bestandteile eine viel innigere sein, als bei dem Parallelversuch. Ich habe deshalb davon abgesehen, die zu Anfang von 2. erwähnten Verhältnisse durch Versuche zu verwirklichen[1]).

Weiter kommt in Betracht, daß Herr F e i s t in den B-Versuchen die Mengen der Spaltungsprodukte in Anwendung bringt, die resultieren würden, wenn das in den A-Versuchen angewandte Amygdalin innerhalb der Versuchsdauer vollständig gespalten würde. Dies ist aber durchaus nicht der Fall. Nach meinen Versuchen wird nur etwa die Hälfte des vorhandenen Amygdalins zersetzt. Es hätte also auch nur die dieser Menge entsprechende Menge von Spaltungsprodukten verwendet werden dürfen. Ob und wie eine derartige Abänderung die Resultate beeinflußt, habe ich nicht weiter untersucht, da der zweite F e i s t'sche Beweis für die primäre Entstehung des d-Benzaldehydcyanhydrins ja ohnedies unhaltbar geworden ist.

In seiner letzten Mitteilung versucht dann Herr F e i s t, wenn ich den Sinn seiner Ausführungen nicht mißverstehe, den erwähnten Beweis so zu führen, daß er die Verhältnisse heranzieht, die eintreten, wenn man Amygdalin mit Schwefelsäure spaltet. Auch dieser Versuch der Beweisführung ist als völlig verfehlt zu betrachten. Es liegt kein zureichender Grund und vollends kein Beweis dafür vor, daß Amygdalin durch Emulsin in derselben Weise

---

[1]) Die unter 2. erörterten Verhältnisse sind wohl zum Teil dieselben, die Herr F e i s t als status nascens im Auge hatte.

gespalten wird, wie durch Schwefelsäure, umsomehr als ja schon verschiedene Säuren verschieden wirken[1]).

Auf einen Versuch, den Herr Feist mit einem durch Fällung mit Ammonsulfat gewonnenen δ-Emulsin ausführte, brauche ich nicht weiter einzugehen, da Herr Feist selbst diesen Versuch nicht für beweiskräftig hält. Nur das sei erwähnt, daß derartige Versuche schon wiederholt auch von mir angestellt worden sind. Gelegentlich (aber durchaus nicht regelmäßig) habe auch ich schwache Rechtsdrehungen beobachtet; sie ließen sich aber nie durch Salzsäure in Linksdrehungen überführen, waren also auch nicht durch d-Benzaldehydcyanhydrin bedingt. Die mit derartigen Präparaten erzielten Spaltungen waren überhaupt so geringfügig, daß aus den Resultaten sichere Schlüsse nicht gezogen werden konnten.

Das bisherige Ergebnis dieser Auseinandersetzung ist also das, daß von Herrn Feist ein Beweis für die primäre Entstehung des im System Amygdalin—Emulsin auftretenden d-Benzaldehydcyanhydrins nicht erbracht worden ist. Es blieben also zunächst drei Möglichkeiten für dessen Auftreten offen: 1. Das aus dem Spaltungsgemisch isolierte d-Benzaldehydcyanhydrin ist ausschließlich primären Ursprungs, 2. es ist ausschließlich sekundär, 3. es ist ein Gemisch aus primär und sekundär entstandenem.

Im folgenden wird zunächst gezeigt werden, daß im System Amygdalin—Emulsin sekundär d-Benzaldehydcyanhydrin auftritt. Die Möglichkeit 1. scheidet damit aus, und es ist später nur noch zwischen 2. und 3. zu entscheiden.

I. Wenn, wie seither unbestritten angenommen wurde, bei der Spaltung des Amygdalins durch Emulsin schon in den ersten Stadien Blausäure und Benzaldehyd auftreten, so muß sich sekundär d-Benzaldehydcyanhydrin bilden, weil alle dazu nötigen Faktoren vorhanden sind und jeder Umstand fehlt, der dessen Bildung verhindern könnte. Es war also nur festzustellen, ob in der Tat schon bei Beginn der Hydrolyse Blausäure auftritt.

Versuch: Ein Kolben, der eine Lösung von 2,0 g Amygdalin in 50 ccm Wasser enthielt, wurde mit 4 Waschflaschen und der Luftpumpe in der Weise verbunden, daß hinter dem Kolben, also zwischen ihm und der Luftpumpe drei Waschflaschen waren. Die

---

[1]) Streng genommen dürfen zur Entscheidung der die Wirkung des Mandel-Emulsins betreffenden Fragen nicht einmal die Ergebnisse herangezogen werden, die mit Emulsinen anderer Pflanzen erzielt werden.

vierte Waschflasche befand sich vor dem Kolben, die erste und die dritte Waschflasche enthielten eine mit Salpetersäure angesäuerte Lösung von Silbernitrat (die erste zum Schutz gegen die Laboratoriumsluft), die Waschflaschen 2 und 4 blieben leer. Wurde zunächst zehn Minuten lang Luft durchgesaugt, so war eine Veränderung nicht wahrzunehmen. Wurde aber dann in den Kolben eine Lösung von 0,1 g Emulsin in 10 ccm Wasser gegossen und abermals Luft hindurchgesaugt, so trat in der Silbernitratlösung der dritten Waschflasche nach spätestens zwei Minuten eine deutliche bald flockig werdende Trübung ein, die, wie die weitere Untersuchung zeigte, durch Cyansilber verursacht wurde.

II. Es hat sich, wie an anderem Orte ausführlicher gezeigt werden soll, experimentell feststellen lassen, daß die spezifische Drehung des mit Hilfe von Emulsin synthetisch darstellbaren d-Benzaldehydcyanhydrins innerhalb eines bestimmten Konzentrationsgebietes mit der Menge des angewandten Emulsins steigt. Wäre das bei der Spaltung des Amygdalins auftretende d-Benzaldehydcyanhydrin ausschließlich primären Ursprungs, so könnte, solange die Spaltung unvollständig ist, zwar mit steigender Emulsinmenge bei sonst gleichen Versuchsverhältnissen die absolute Menge des abgespaltenen Nitrils und damit dessen absolute Drehung steigen, nicht aber seine spezifische Drehung. Die Versuche zeigen aber deutlich, daß die spezifische Drehung des aus dem System Amygdalin—Emulsin isolierten Nitrils mit der Menge des dabei angewandten Emulsins zunimmt. Darin liegt ein weiterer Beweis für das Auftreten sekundär gebildeten d-Benzaldehydcyanhydrins. Dieser Beweis ist auch dann nicht erschüttert, wenn etwa bei Verwendung eines anderen Emulsins sich ein anderes Resultat ergeben sollte.

Die Einzelheiten dieser Untersuchung sollen in anderem Zusammenhang später ausführlich mitgeteilt werden. Hier sei über die Ausführung der Versuche folgendes erwähnt. Nachdem das Emulsin eine Stunde bei 25° auf das Amygdalin eingewirkt hatte, wurde mit Aether ausgeschüttelt und die in den Aether übergegangene freie Blausäure durch rasches Ausschütteln mit Silbernitrat entfernt, wodurch das Nitril nicht angegriffen wird. Die ätherische Lösung wird noch rasch einige Male mit Wasser, dann mit entwässertem Natriumsulfat behandelt und schließlich im Vakuum ohne Anwendung von Wärme vom Aether befreit. In der weingeistigen Lösung des Rückstandes, der neben dem Nitril noch Benzaldehyd enthält, wird sowohl die Drehung als der Gehalt an Benzaldehydcyanhydrin (letzteres titrimetrisch nach Dénigès) ermittelt.

Daraus läßt sich die spezifische Drehung $[\alpha]$ unter Zuhilfenahme der Formel $[\alpha] = \frac{100.\alpha}{l.c}$ berechnen, in der bekanntlich α die abgelesene Drehung, l die Länge der Röhre und c die Anzahl Gramme des zu prüfenden Körpers in 100 ccm Lösung bedeuten. Bei Anwendung einer Lösung von 20 g Amygdalin in 200 ccm Wasser (Temp. 25°) wurden folgende spezifische Drehungen des auf obige Weise gewonnenen Benzaldehydcyanhydrins gefunden.

$[\alpha]_D^{25}$	mit	0,5 g	Emulsin	10,15°
,,	,,	1,0 ,,	,,	25,40°
,,	,,	1,5 ,,	,,	27,23°

Die spezifische Drehung des d-Benzaldehydcyanhydrins ist, obgleich der oben angegebene höchste Wert noch nicht als der endgültige zu betrachten ist, jedenfalls höher als nach der letzten Angabe des Herrn Feist (+ 14°) zu erwarten war.

Weiterhin sollen dann noch zwei Versuche erwähnt werden, die für ein primäres Auftreten von d-Benzaldehydcyanhydrin sprechen.

I. Dem ersten Versuch lag der Gedanke zugrunde, bei der Hydrolyse eine Substanz hinzuzufügen, welche die Spaltung nicht verhindert, aber die Blausäure sofort nach ihrem Freiwerden bindet. Es kann dann offenbar kein sekundäres Benzaldehydcyanhydrin entstehen. Nickelsalze haben sich dazu als geeignet erwiesen. Um Komplikationen zu vermeiden, wurde ein Emulsin verwendet, das durch Dialyse von löslichen anorganischen Bestandteilen befreit war. Mit einer Lösung von 6 g Amygdalin und 1,5 g Nickelformiat in 200 g Wasser wurde nach dreistündiger bei 25° erfolgter Einwirkung des Emulsins ein Nitril erhalten, das 2,35° nach rechts drehte. Dies Ergebnis läßt die Deutung zu, daß, wenigstens unter den angegebenen Versuchsbedingungen, die primäre Entstehung des Benzaldehydcyanhydrins aus Amygdalin oder aus Mandelnitrilglykosid rascher vor sich geht, als dessen weitere Aufspaltung zu Benzaldehyd und Blausäure.

II. Der zweite Versuch beruht darauf, daß in dem Filtrat, welches man erhält, wenn man Emulsin mit Kupfersulfat fällt, nur der δ-Anteil des Emulsins vorhanden ist. Ein derartiges aus 1 g Emulsin dargestelltes Filtrat wurde mit Blausäure vom Kupfer befreit und dann mit einer Lösung von 15 g Amygdalin in 180 g Wasser zusammengebracht. Das nach zwei Stunden isolierte Nitril drehte schwach nach rechts und konnte durch Hydrolyse in Mandelsäure übergeführt werden, die 4° nach links drehte.

Gegen beide Versuche lassen sich Einwände erheben, auf die hier nicht weiter eingegangen werden soll. Doch lassen diese Ergebnisse den Schluß zu, daß das bei der Spaltung des Amygdalins durch Emulsin auftretende d-Benzaldehydcyanhydrin wahrscheinlich teilweise primären Ursprungs ist.

Insgesamt läßt sich unter Berücksichtigung des oben Mitgeteilten der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse über das System Amygdalin—Emulsin folgendermaßen zusammenfassen:

Die bei der Einwirkung von Emulsin auf Amygdalin und dessen Spaltungsprodukte sich abspielenden Vorgänge sind teils spaltende, teils aufbauende. Die Spaltung führt zunächst zu Glykose und Mandelsäurenitrilglykosid. Letzteres wird dann weiter zu Benzaldehyd, Blausäure und Glykose aufgespalten, wobei als Zwischenprodukt wahrscheinlich d-Benzaldehydcyanhydrin auftritt. Die bisher bekannten synthetischen Vorgänge bestehen darin, daß Benzaldehyd und Blausäure zu Benzaldehydcyanhydrin zusammentreten und zwar kann neben dem unter dem Einfluß des Emulsins entstandenen d-Nitril auch dessen inaktive Form entstehen. Die Bildung der letzteren wird katalytisch durch Cyan-Ionen beschleunigt, welche durch die im Emulsin vorhandenen anorganischen Cyan-Ionen-Bildner[1]) hervorgerufen werden.

Mitteilung aus der medizinischen Abteilung des chemischen Universitätslaboratoriums zu Freiburg i. B.

Ueber die Bestimmung des Phenols, Salicylalkohols, der Salicylsäure und p-Oxybenzoësäure als Tribromphenolbrom.

Von W. Autenrieth und Apotheker Dr. Fritz Beuttel.

(Eingegangen den 30. XII. 1909.)

Die Ansicht, daß die Einwirkung des Bromwassers auf wässerige Lösungen des Phenols bei gewöhnlicher Temperatur mit der Bildung des Tribromphenols, $C_6H_2Br_3.OH$, ihr Ende erreiche, dürfte eine allgemein verbreitete sein. Wenigstens findet man noch in verschiedenen Werken aus den letzten Jahren die Angaben, daß wässerige Phenollösungen durch überschüssiges Bromwasser als Tribromphenol ausgefällt werden, und daß man

[1]) Biochem. Zeitschr. 19 (1909), S. 186.

in der letzteren Verbindungsform das Phenol quantitativ bestimmen könne. Daß man derartigen, den Tatsachen nicht entsprechenden Angaben in der Literatur immer noch begegnet, fällt um so mehr auf, als R. Benedikt[1]) schon vor 30 Jahren sich dahin geäußert hat, „daß Phenol in wässeriger Lösung bei einem Ueberschusse von Bromwasser und bei gewöhnlicher Temperatur niemals Tribromphenol bildet". Benedikt hatte unter diesen Versuchsbedingungen als ausschließliches Reaktionsprodukt stets Tribromphenolbrom, $C_6H_2Br_4O$, erhalten.

Anläßlich einer toxikologischen Untersuchung, welche der eine von uns im Auftrage des hiesigen Gerichts auszuführen hatte, war der Mageninhalt eines plötzlich verstorbenen Mannes auf einen Gehalt an Giftstoffen zu untersuchen. Bei dieser Untersuchung wurde ein stark karbolsäurehaltiges Destillat erhalten. Da aus bestimmten Gründen eine möglichst genaue quantitative Bestimmung des qualitativ nachgewiesenen Giftes wünschenswert erschien, mußte selbstverständlich die Destillation des in Frage kommenden Mageninhaltes so lange fortgeführt werden, bis alle Karbolsäure übergegangen war. Bei dieser Destillation fand die wohl schon längst bekannte Tatsache, daß Karbolsäure mit Wasserdämpfen außerordentlich langsam überdestilliert, ihre volle Bestätigung, denn der Destillationsrückstand mußte dreimal mit neuen Mengen von angesäuertem Wasser angerührt und alsdann abdestilliert werden, bis schließlich ein Destillat erhalten wurde, das mit Bromwasser keinen Niederschlag mehr gab. Hierbei wurden 1300 ccm Destillat aufgesammelt. Durch die vielen nötig gewordenen Kontrollproben (14) mit Bromwasser war eine gewisse, wenn auch nicht sehr große Menge des Phenols bereits ausgefällt, so daß eine maßanalytische Bestimmung des Phenols in dem noch vorhandenen Destillate nach Koppeschaar-Beckurts nicht angezeigt erschien. Aus diesem Grunde wurde das gesamte Destillat samt den Kontrollproben mit gesättigtem Bromwasser im Ueberschusse ausgefällt und das Phenol als Tribromphenolbrom gravimetrisch bestimmt. Es wurden 2,885 g des letzteren gewogen, eine Menge, die 0,663 g Phenol entspricht.

Durch eine Reihe von Versuchen mit reinstem frisch destilliertem Phenol hatten wir schon vorher ermittelt, daß dieses, in Uebereinstimmung mit den Angaben von Benedikt, durch

[1]) Liebig's Ann. d. Chem. und Pharm. 199, 127 (1879) und Monatsh. d. Chem. I. Bd. (1880).

einen Ueberschuß von Bromwasser ausschließlich als Tribromphenolbrom ausgefällt wird, und zwar mit fast theoretischer Ausbeute, also praktisch genommen quantitativ. Da reines Tribromphenol mit Bromwasser schon innerhalb weniger Stunden und bei gewöhnlicher Temperatur leicht und quantitativ in Tribromphenolbrom übergeht, wie uns verschiedene Versuche gezeigt haben, so ist eine quantitative Ausfällung des Phenols als Tribromphenol von vornherein ausgeschlossen.

Im weiteren ließen wir auf wässerige Lösungen der Salicylsäure gesättigtes Bromwasser im Ueberschusse und bei gewöhnlicher Temperatur unter kräftigem Umschütteln einwirken und erhielten auch hierbei nach der folgenden Gleichung ausschließlich Tribromphenolbrom:

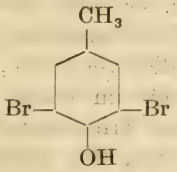
$$C_6H_4(OH)COOH + 4\,Br_2 = C_6H_2Br_4O + 4\,HBr + CO_2.$$

Diese Reaktion läßt sich zur gewichtsanalytischen Bestimmung der Salicylsäure ebenfalls gut gebrauchen, denn bei Mengen von 0,05—0,5 g Salicylsäure in wässeriger Lösung erhielten wir durchschnittlich 97—99% der Säure in Form von Tribromphenolbrom. — In gleicher Weise verliefen die entsprechenden quantitativen Versuche mit p-Oxybenzoesäure, $C_6H_4(OH)(COOH)$ (1,4), Salicylalkohol (Saligenin), $C_6H_4(OH)(CH_2OH)$ (1,2), und Salicylaldehyd, $C_6H_4(OH)(CHO)$ (1,2). Für alle diese Abkömmlinge des Phenols ist das Tribromphenolbrom eine geeignete Wägungsform. Dies trifft wenigstens immer dann zu, wenn es nicht auf allergrößte Genauigkeit ankommt, denn es werden 95—98% von der angewandten Menge des Phenolderivates in Form von Tribromphenolbrom wieder gefunden.

Anders verhält es sich mit dem p-Kresol, das sich mit gesättigtem, im Ueberschusse angewandten Bromwasser nicht so glatt in Tribromphenolbrom überführen läßt wie die oben erwähnten Phenole. Es scheint, daß die Methylgruppe des p-Kresols unter dem Einflusse des Bromwassers nicht so leicht abgespalten wird, wie das Karboxyl der Salicylsäure und p-Oxybenzoesäure, und wie die Aldehyd- und primäre Alkoholgruppe des Salicylaldehyds und des Saligenins. Wir haben bei der Reaktion zwischen der wässerigen Lösung des p-Kresols und überschüssigem Bromwasser vier verschiedene bromhaltige Substanzen isolieren können, nämlich 3,5-Dibrom-p-kresol (Formel I), 3,5-Dibrom-p-kresolbrom (II), 3,5-Dibrom-p-oxybenzylbromid (III) und schließlich Tribromphenolbrom.

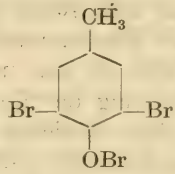
Die Substanz III, welche zuerst von K. Auwers und S. Daecke[1]) beschrieben wurde, haben wir nur einmal erhalten, als sich nämlich dem p-Kresol-Bromwassergemisch aus Versehen eine größere Menge ungelöstes Brom beigemengt hatte. Durch Lösen der Substanz III in Aceton und Zusatz von Wasser zur Lösung haben die genannten Autoren das 3,5-Dibrom-p-oxybenzylalkohol (IV) erhalten. — Auch 2,4,6-Tribromphenol, $C_6H_2Br_3.OH$, kann sich in dem Reaktionsgemisch aus p-Kresol und Bromwasser vorfinden. Als wir bei einem Versuche das Bromwasser nur in geringem Ueberschusse anwandten und den gebildeten Niederschlag mit kalter Natriumkarbonatlösung auszogen, lieferte das Filtrat beim Ansäuern einen weißen Niederschlag, der bei wiederholtem Umkrystallisieren aus schwachem Weingeist neben viel 2,5-Dibrom-p-kresol auch eine aus Tribromphenol (Schmp. 94°) bestehende Fraktion lieferte.

I.



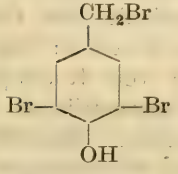
3,5-Dibrom-p-kresol

II.



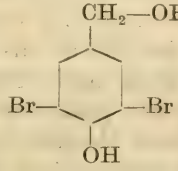
3,5-Dibrom-p-kresolbrom

III.



3,5-Dibrom-p-oxybenzylbromid

IV.



3,5-Dibrom-p-oxybenzylalkohol

Versetzt man eine wässerige p-Kresollösung mit Bromwasser bis zur Gelb- oder schwachen Rotfärbung und läßt das Gemisch nur 3—4 Stunden unter häufigem Umschütteln stehen, so erhält man einen Niederschlag, der im wesentlichen aus 3,5-Dibrom-p-kresolbrom und 3,5-Dibromkresol besteht. Läßt man aber einen großen Ueberschuß von gesättigtem Bromwasser auf eine

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 3372 (1899).

p-Kresollösung einwirken, und zwar längere Zeit, 3—4 bis 8 Tage oder länger, und unter häufigem Umschütteln, so besteht der sich bildende Niederschlag aus fast reinem Tribromphenolbrom. Nachdem wir durch besondere Versuche nachgewiesen hatten, daß die sämtlichen Zwischenprodukte der Reaktion zwischen p-Kresol und Bromwasser, also das 3,5-Dibrom-p-kresol, das 3,5-Dibrom-p-kresolbrom, das 2,4,6-Tribromphenol, das 3,5-Dibrom-p-oxybenzylbromid und auch das aus diesem erhältliche 3,5-Dibrom-p-oxybenzylalkohol durch einen Ueberschuß von Bromwasser und bei längerem Stehenlassen schließlich in Tribromphenolbrom übergeführt werden, war die quantitative Bestimmung des p-Kresols als Tribromphenolbrom, wenigstens theoretisch, möglich. Wir haben eine große Zahl solcher Kresolbestimmungen ausgeführt, haben aber im günstigsten Falle nur 88% des angewandten p-Kresols als Tribromphenolbrom zur Wägung bringen können. Die Bestimmung des p-Kresols als Tribromphenolbrom kann somit keineswegs den Anspruch erheben auf eine genauere quantitative Bestimmungsmethode. In Ermangelung einer besseren Methode läßt sie sich unter Umständen verwerten, beispielsweise zur Bestimmung der flüchtigen Phenole im Harn, wenn man zu dem, aus dem Gewichte des erhaltenen Tribromphenolbromniederschlags bezeichneten p-Kresol noch etwa den achten Teil hinzuaddiert. Aber auch unter Berücksichtigung dieser Korrektur darf der für das p-Kresol erhaltene Wert nur als ein Näherungswert angesehen werden. Die seinerzeit von E. Baumann und L. Brieger[1]) empfohlene Methode, das Phenol-p-Kresolgemisch des Harns als Tribromphenol zur Wägung zu bringen, kann nach Untersuchungen von Rumpf[2]) in keiner Weise als eine genaue und allen wissenschaftlichen Anforderungen entsprechende Methode bezeichnet werden. Auch Rumpf dürfte bei seinen quantitativen Bestimmungen von p-Kresol Niederschläge in Händen gehabt haben, die nicht aus Tribromphenol, sondern im wesentlichen aus Tribromphenolbrom bestanden haben. Dies geht daraus hervor, daß von 16 Bestimmungen 15—18% zu viel an p-Kresol ergeben haben; unter der Annahme, daß die aus dem p-Kresol erhaltenen Niederschläge aus Tribromphenol bestehen, wurde bei der Berechnung der, dieser Verbindung entsprechende, also zu hohe Faktor 0,25377 eingesetzt, statt des Faktors 0,2295, der dem Tribromphenolbrom entspricht.

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **12**, 804 (1879).
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **16**, 220 (1892).

Experimenteller Teil.

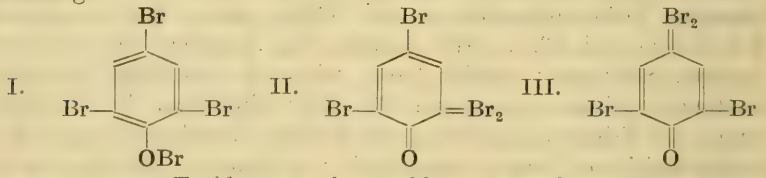
Tribromphenolbrom, $C_6H_2Br_4O$.

Das von uns bei den verschiedenen Versuchen in Form eines orangefarbenen, gelb- oder braunroten Niederschlages erhaltene Tribromphenolbrom zeigte im allgemeinen die von Benedikt (l. c.) angegebenen Eigenschaften. Es kann aus Chloroform und Benzol unverändert umkrystallisiert werden und wird aus diesen Lösungsmitteln in zitronengelben Blättchen erhalten. In kaltem Alkohol ist es fast unlöslich; erst beim Kochen löst es sich darin zu einer durch ausgeschiedenes Brom braun gefärbten Flüssigkeit allmählich auf; dampft man diese Lösung auf ein kleineres Volumen ein und fügt dann Wasser hinzu, so krystallisiert 2, 4, 6-Tribromphenol in weißen Nadeln aus. Auch andere Lösungsmittel, welche wie Alkohol leicht Brom aufnehmen können, wie Aceton und Xylol (Auwers und Büttner[1]) führen in der Siedehitze Tribromphenolbrom in Tribromphenol über. Die einzigen Lösungsmittel, aus welchen es unverändert umkrystallisiert werden kann, sind Benzol, Chloroform, Ligroin und Schwefelkohlenstoff. Nach Benedikt schmilzt Tribromphenolbrom bei 118°, nach Auwers und Büttner bei 131°. Wir können die Angaben der letzteren Autoren bestätigen; freilich haben wir auch wiederholt Präparate in Händen gehabt, die erst bei 133—134° schmolzen. Der Schmelzpunkt des Tribromphenolbroms ist äußerst charakteristisch, indem er gleichzeitig der Zersetzungspunkt ist; es schmilzt unter stürmischer Gasentwickelung, indem sich das ganze Röhrchen, in dem der Schmelzpunkt bestimmt wird, mit braunen Dämpfen von Brom anfüllt. Schon Spuren von Verunreinigungen, wie solche von Tribromphenol, erniedrigen den Schmelzpunkt des Tribromphenolbroms ganz bedeutend. — Durch Reduktionsmittel, wie naszierenden Wasserstoff (Zinn + HCl), Jodwasserstoff und Jodmetalle, schweflige Säure, Schwefelwasserstoff bei längerer Einwirkung, wird Tribromphenolbrom zu Tribromphenol reduziert. Andererseits kann das trockene Tribromphenolbrom längere Zeit im Vakuum über Schwefelsäure aufbewahrt werden, ohne daß es nennenswerte Mengen Brom abgibt. Auch gegen wässerige Alkalilaugen, selbst kochende, ist es recht beständig. Schüttelt man aber die Lösung des Tribromphenolbroms in wenig Benzol mit wässeriger Alkalilauge, so färbt sich die letztere rotbraun und liefert dann beim Ansäuern einen weißen Nieder-

[1] Liebig's Ann. d. Chem. und Pharm. **302**, 132 (1898).

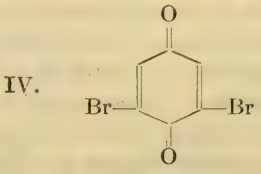
schlag, der durch Umkrystallisieren aus verdünntem Weingeist reines Tribromphenol vom Schmp. 92° liefert.

Daß das Tribromphenolbrom kein gewöhnliches Tetrabromphenol mit vier durch Brom ersetzten Wasserstoffatomen des Benzolringes sein kann, ergibt sich schon aus seiner Unlöslichkeit in Alkalilaugen und der leichten Abspaltbarkeit von 1 Atom Brom beim Erhitzen, sowie unter dem Einflusse von reduzierend wirkenden Substanzen. R. Benedikt (l. c.) hat dem Tribromphenolbrom die Formel eines Bromoxyltribrombenzols (Formel I) gegeben; nach K. Auwers und G. Büttner[1]) stellt es ein Ketobromid von der Formel II dar. J. Thiele und H. Eichwede[2]), welche mit Hilfe von Bleiacetat aus Tribromphenolbrom 2,6-Dibromchinon (Formel IV) erhalten haben, bevorzugen die von ihnen aufgestellte Formel III. Nach diesen Autoren ist also das Tribromphenolbrom ein 2,6-Dibromchinon, in welchem 1 Atom Sauerstoff durch 2 Bromatome ersetzt ist. Mit dieser Formel stehen nach Thiele und Eichwede auch die starken Oxydationswirkungen des Tribromphenolbroms im besten Einklang.



Tribromphenolbrom nach:

Benedikt | Auwers-Büttner | Thiele-Eichwede.



2,6-Dibromchinon.

Quantitative Versuche mit Phenol.

Die quantitativen Bestimmungen des Phenols, wie auch die der Salicylsäure, p-Oxybenzoesäure, des Salicylalkohols und Salicylaldehyds als Tribromphenolbrom wurden, mit wenig Abänderungen in der folgenden Weise ausgeführt.

[1]) Liebig's Ann. d. Chem. **302**, 133 (1898).
[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **33**, 673 (1900).

Man bringt in eine geräumige Glasstöpselflasche die betreffende wässerige Phenollösung, fügt allmählich, und zwar zunächst nur unter sanftem Umschwenken, so viel gesättigtes Bromwasser hinzu, daß die über dem Niederschlage stehende Flüssigkeit rotbraun gefärbt erscheint und über letzterer reichlich Bromdämpfe bemerbkar werden, schüttelt dann 10—15 Minuten lang kräftig durch und läßt dann das Gemisch, am besten in Eis (Eisschrank), 4—6 Stunden, oder besser bis zum anderen Tage, unter häufigem Umschütteln kalt stehen. Nun sammelt man den aus Tribromphenolbrom bestehenden Niederschlag im gewogenen Gooch-Tiegel, spült die in der Glasstöpselflasche zurückgebliebenen Anteile des Niederschlages mit Hilfe des Filtrats ohne Verlust in den Tiegel, wäscht noch mit wenig verdünntem Bromwasser nach, saugt gut ab und trocknet schließlich den Tiegel im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure bis zum konstanten Gewicht. Nach 3—4 Stunden ist in der Regel Gewichtskonstanz erreicht. — Da der zur Ausrechnung gelangende Quotient $\frac{C_6H_5OH}{C_6H_2Br_4O} = \frac{94{,}05}{409{,}86} = 0{,}2295$ ist, erfährt man somit die Menge Phenol, welche dem erhaltenen Tribromphenolbrom entspricht, wenn man das Gewicht des Niederschlages mit 0,2295 multipliziert. — Feste Karbolsäure löst man für diese Bestimmung vorher in wenig Wasser auf.

Analytische Belege:

1. 0,1036 g kryst. Phenol, in 50 ccm Wasser, lieferten 0,4350 g $C_6H_2Br_4O$ = **0,0997** g = 96,28% C_6H_5OH.
2. 0,2072 g kryst. Phenol, in 100 ccm Wasser, lieferten 0,8806 g $C_6H_2Br_4O$ = **0,2021** g = 97,54% C_6H_5OH.
3. 0,2072 g kryst. Phenol, in 100 ccm Wasser, lieferten 0,8809 g $C_6H_2Br_4O$ = **0,2022** g = 97,57% C_6H_5OH.
4. 100 ccm 2%iges Karbolwasser lieferten 0,8470 g $C_6H_2Br_4O$ = **1,944** g C_6H_5OH (statt 2,0 g).
5. 100 ccm 2%iges Karbolwasser lieferten 0,87 g $C_6H_2Br_4O$ = **1,997** g C_6H_5OH (statt 2,0 g).

Die gefundenen Werte zeigen, daß die Bestimmung der Karbolsäure als Tribromphenolbrom, wenigstens für praktische Zwecke, durchaus befriedigende Resultate liefert. Die sämtlichen, bei diesen Bestimmungen von uns erhaltenen Niederschläge schmolzen bei 131—133° unter Zersetzung, nämlich unter Abgabe von Brom, und bestanden somit aus Tribromphenolbrom. Das Ergebnis einer Brombestimmung von einem solchen Niederschlage bestätigte weiterhin die Richtigkeit unserer Annahme:

0,1174 g Substanz lieferten 0,2144 g AgBr.

Berechnet für $C_6H_2Br_4O$:	Gefunden:
Br 78,00%	77,71%

Quantitative Versuche mit Salicylsäure.

Bei einem ersten Versuch, durch welchen ermittelt werden sollte, ob bei der Einwirkung von überschüssigem gesättigtem Bromwasser auf eine wässerige Salicylsäurelösung ausschließlich Tribromphenolbrom oder noch andere bromhaltige Substanzen gebildet werden, ließen wir Bromwasser auf die wässerige Lösung von 1,0474 g Salicylsäure einwirken; das Gemisch wurde mit Hilfe einer Schüttelmaschine 3 Stunden lang gründlich geschüttelt. Der erhaltene rotbraune Niederschlag wog, nach dem Trocknen über Schwefelsäure im Vakuum, 2,914 g, während man unter der Annahme, daß aus Salicylsäure unter diesen Bedingungen ausschließlich Tribromphenolbrom entsteht, etwas mehr, nämlich 3,1 g Niederschlag hätten erhalten werden müssen. Der nicht umkrystallisierte Niederschlag schmolz unter Abgabe von Brom bei 133°, und eine Brombestimmung desselben lieferte einen für Tribromphenolbrom gut stimmenden Wert:

0,122 g Substanz lieferten 0,2218 g AgBr.

Berechnet für $C_6H_2Br_4O$:	Gefunden:
Br 78,00%	77,37%

Nachdem durch diesen Vorversuch nachgewiesen war, daß ein Ueberschuß von Bromwasser die Salicylsäure mit fast theoretischer Ausbeute als Tribromphenolbrom ausfällt, führten wir mehrere exakte Versuche mit einer Säure aus, die vorher bei 100° ausgetrocknet wurde. Die Salicylsäure wurde erst in wenig warmem Wasser gelöst, dann diese Lösung in der für die Bestimmung des Phenols angegebenen Weise mit gesättigtem Bromwasser im Ueberschusse versetzt und das Gemisch unter häufigem kräftigem Umschütteln bis zum anderen Tage stehen gelassen. Zweckmäßig stellt man die Flasche vor dem Abfiltrieren des Niederschlags für 1—2 Stunden in Eis.

Analytische Belege:

1. 0,2782 g Substanz lieferten 0,8002 g $C_6H_2Br_4O$ = **0,2692** g = 96,72% $C_7H_6O_3$.

2. 0,3312 g Substanz lieferten 0,9432 g $C_6H_2Br_4O$ = **0,3176** g = 95,90% $C_7H_6O_3$.

3. 0,1500 g Substanz lieferten 0,4310 g $C_6H_2Br_4O$ = **0,1450** g = 96,76% $C_7H_6O_3$.

4. 0,1494 g Substanz lieferten 0,4270 g $C_6H_2Br_4O$ = **0,1439** g = 96,30% $C_7H_6O_3$.

5. 0,3136 g Substanz lieferten 0,8984 g $C_6H_2Br_4O$ = **0,3030** g = 96,62% $C_7H_6O_3$.

Die sämtlichen Niederschläge, die bei diesen Bestimmungen zur Wägung gelangten, schmolzen unter Zersetzung bei 134°; für

einen solchen Niederschlag wurde die Annahme, daß reines Tribromphenolbrom vorgelegen hatte, durch eine Brombestimmung weiterhin bestätigt.

0,1174 g Substanz lieferten 0,2144 g AgBr.

Berechnet für $C_6H_2Br_4O$:	Gefunden:
Br 78,00	77,20%

Für die Bestimmung der Salicylsäure im Wein haben wir nach dem folgenden Verfahren gearbeitet:

100 ccm eines mit 0,0616 g Salicylsäure versetzten Malagaweines wurden, nach Zusatz einiger Tropfen verdünnter Schwefelsäure, mit einem Gemisch aus je 30 g Aether und Petroleumäther vorsichtig ausgeschüttelt, so daß fast keine Emulsion sich bildete, aber doch eine genügende Mischung der Flüssigkeiten eintrat; dann wurden 40 g des Aether-Petroleumäthergemisches rasch durch ein trockenes Filter gegossen und aus dem Wasserbade abdestilliert; der erhaltene Destillationsrückstand wurde im kochenden Wasserbade noch so lange erhitzt, bis der Geruch nach Petroleumäther vollständig verschwunden war, dann in etwa 10 ccm warmen Wassers gelöst, diese Lösung in eine Glasstöpselflasche filtriert und in der angegebenen Weise mit gesättigtem Bromwasser gründlich geschüttelt. Es wurden 0,1109 g Tribromphenolbrom vom richtigen Schmelzpunkt 133° gewogen; aus dem Gesamt-Aether-Petroleumäthergemisch hätte man somit 0,1664 g Tribromphenolbrom erhalten, eine Menge, die 0,0558 g Salicylsäure entspricht, während 0,0616 g Säure dem Wein zugesetzt waren.

Bei einem weiteren Versuche wurden 100 ccm eines Bordeaux-Weines mit 0,0465 g Salicylsäure versetzt und nach dem angegebenen Verfahren 0,0415 g Säure in Form von Tribromphenolbrom wieder erhalten. Auch der hierbei gewonnene Niederschlag zeigte den richtigen Schmelz- und Zersetzungspunkt des Tribromphenolbroms von 134°. Verschiedene mit Malaga-, Xeres-, Bordeauxweinen, badischen Rot- und Weißweinen angestellte blinde Versuche haben uns davon überzeugt, daß aus derartigen, mit verdünnter Schwefelsäure angesäuerten Weinen in das Aether-Petroleumäthergemisch keinerlei Substanzen übergehen, welche durch Bromwasser ausgefällt werden.

Versuche mit Salicylalkohol (Saligenin).

K. Auwers und G. Büttner[1]) haben als erste aus Saligenin mit Hilfe von Bromwasser Tribromphenolbrom

[1]) Liebig's Ann. d. Chem. 302, 131 (1898).

erhalten. Der von uns benutzte Salicylalkohol zeigte den richtigen Schmelzpunkt von 86° und war in etwa 15 Teilen Wasser klar löslich. Nachdem wir uns durch einen orientierenden Versuch davon überzeugt hatten, daß aus Salicylalkohol unter dem Einflusse des Bromwassers als Endprodukt der Reaktion ausschließlich Tribromphenolbrom entsteht, gingen wir zu quantitativen Bestimmungen des Salicylalkohols über, die zu dem Ergebnisse führten, daß hierbei 96—97% des Alkohols wieder gefunden werden, daß also die Bestimmung des Salicylalkohols als Tribromphenolbrom für praktische Zwecke recht brauchbare Werte liefert. Die Bestimmung wurde in der für das Phenol angegebenen Weise ausgeführt.

Analytische Belege:

1. 0,1262 g Substanz, in wenig Wasser gelöst, lieferten 0,3992 g $C_6H_2Br_4O$ = **0,1208** g = 95,72% Saligenin.

2. 0,1752 g Substanz in wenig Wasser gelöst, lieferten 0,5588 g $C_6H_2Br_4O$ = **0,1698** g = 96,53% Saligenin.

Auch aus Salicylaldehyd erhält man mit überschüssigem Bromwasser Tribromphenolbrom vom Schmelzpunkt 133°. Der Versuch verläuft hierbei nicht so quantitativ wie bei den im vorhergehenden behandelten Phenolderivaten, denn es wurden bei verschiedenen quantitativen Bestimmungen immer nur etwa 94% des angewandten Salicylaldehyds als Tribromphenolbrom gewonnen.

0,655 g Substanz lieferten 1,9132 g $C_6H_2Br_4O$ = **0,532** g = 93,73% Salicylaldehyd.

Vielleicht hängt diese erheblichere Differenz zwischen dem gefundenen und berechneten Wert mit einem Gehalt des Salicylaldehyds an Salicylsäure zusammen, die wohl immer in diesem Aldehyd vorkommen dürfte, und die selbstverständlich weniger Tribromphenolbrom liefert als die gleiche Gewichtsmenge Salicylaldehyd.

Versuche mit p-Oxybenzoesäure.

Die Bildung von Tribromphenolbrom aus p-Oxybenzoesäure, $C_6H_4(OH)(COOH) + H_2O$, durch einen Ueberschuß an Bromwasser hat zuerst Benedikt (l. c.) beobachtet. Wie die isomere Salicylsäure, liefert auch die p-Oxybenzoesäure hierbei Tribromphenolbrom vom Schmelzpunkt 133°, das frei von allen Beimengungen ist. Die quantitativen Bestimmungen der p-Oxybenzoesäure als Tribromphenolbrom haben recht befriedigende Resultate geliefert.

1. 0,1628 g Substanz lieferten 0,4310 g $C_6H_2Br_4O$ = **0,163** g = 100,6% p-Oxybenzoesäure.

2. 0,3199 g Substanz lieferten 0,8610 g $C_6H_2Br_4O$ = **0,327** g = 101,8% p-Oxybenzoesäure.

Versuche mit p-Kresol.

Wie bereits im allgemeinen Teile erwähnt ist, sind die Produkte der Reaktion zwischen p-Kresol und Bromwasser, je nach Art und Dauer der Einwirkung, ganz verschiedenartige. Versetzt man die wässerige Lösung des p-Kresols allmählich und unter Umschütteln mit nur soviel Bromwasser, daß die über dem, mit der Zeit krystallinisch werdenden Niederschlage stehende Flüssigkeit gelb oder höchstens gelbrot gefärbt ist, und läßt man dieses Gemisch nur 3—4 Stunden stehen, so besteht der sich bildende Niederschlag im wesentlichen aus 3,5-Dibrom-p-kresol, $C_6H_2Br_2(CH_3)(OH)$, und 3,5-Dibrom-p-kresolbrom, $C_6H_2Br_2(CH_3)(OBr)$. Löst man den so erhaltenen und über Schwefelsäure getrockneten Niederschlag möglichst rasch in warmem Aceton auf, fügt zur Lösung 2—3 Tropfen Wasser und stellt sie dann in eine Kältemischung, so krystallisieren glänzende, bei 102—105° schmelzende, gelbe Nadeln und Blättchen aus, die nach dem Ergebnisse der Analyse aus Dibromkresolbrom bestehen. Die Mutterlauge von diesen Krystallen liefert beim Eindunsten eine schmierige Masse, die in heißer verdünnter Natronlauge zum größten Teile löslich ist. Säuert man alsdann die durch Tierkohle so weit wie möglich entfärbte und abfiltrierte alkalische Flüssigkeit an, so erhält man zunächst einen weißen Niederschlag, der aus Ligroin in Prismen vom Schmelzpunkt 49° krystallisiert und mit dem 3,5-Dibrom-p-kresol von Schall und Dralle[1]) identisch ist.

Das Dibromkresolbrom ist ein ganzes Analogon zum Tribromphenolbrom; das eine seiner drei Bromatome wird leicht abgespalten und durch Wasserstoff ersetzt, so beim Erhitzen mit Alkohol oder Aceton, wobei es in 3,5-Dibromkresol übergeht. Reduzierend wirkende Substanzen, wie schweflige Säure, naszierender Wasserstoff (Zinn + Salzsäure), Schwefelwasserstoff, wirken in der gleichen Weise ein. Nur aus Aceton konnte es krystallisiert erhalten werden; aber auch hierbei tritt eine teilweise Abspaltung von Brom ein, so daß es außerordentlich schwer fällt, absolut reines, krystallisiertes Dibromkresolbrom darzustellen.

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **17**, 2532 (1884).

Analyse:

0,1203 g Substanz lieferten 0,1920 g AgBr.
0,0896 g Substanz lieferten 0,1426 g AgBr.

Berechnet für $C_7H_5Br_3O$:	Gefunden:
Br 69,55%	67,93 67,44%

Infolge der relativ großen Zersetzlichkeit des Dibromkresolbroms können besser übereinstimmende Analysenwerte kaum erwartet werden. — In kalter Kalilauge ist Dibromkresolbrom unlöslich. Wird es mit einem Ueberschusse von gesättigtem Bromwasser 2—3 Tage unter häufigem Umschütteln stehen gelassen, so geht es in Tribromphenolbrom über.

3,5-Dibromkresol ist im Unterschiede zum Dibromkresolbrom rein weiß und mit Wasserdämpfen flüchtig. Das so mit Wasserdämpfen gereinigte Präparat schmolz bei 54°, also etwa 5° höher, als das von Schall und Dralle, sowie von Thiele und Eichwede beschriebene Dibromkresol. Daß in der Substanz vom Schmelzpunkt 54° ein Dibromkresol vorgelegen hat, zeigte eine Brombestimmung derselben:

0,1290 g Substanz lieferten 0,1838 g AgBr.

Berechnet für $C_7H_6Br_2O$:	Gefunden:
Br 60,78%	60,62%

Mit viel Bromwasser geschüttelt, geht Dibromkresol zwar sehr allmählich, aber vollständig in Tribromphenolbrom über. Bei einem derartigen Versuche wurde reines 3,5-Dibrom-p-Kresol (Schmp. 50°) mit viel gesättigtem Bromwasser unter häufigem Umschütteln 10 Tage lang stehen gelassen; der entstandene orangefarbene Niederschlag schmolz, nach dem Trocknen im Vakuum über Schwefelsäure, unscharf zwischen 110—120°. Er wurde fein zerrieben, dann nochmals 3 Tage der Einwirkung von gesättigtem Bromwasser ausgesetzt. Nun schmolz er bei 127° unter reichlicher Entwickelung von Brom und lieferte, bei der Behandlung seiner Lösung in Benzol mit wässeriger Kalilauge (s. oben), reines Tribromphenol vom Schmelzpunkt 94°. Aus 3,5-Dibrom-p-Kresol entsteht also mit viel Bromwasser schließlich Tribromphenolbrom. — Zur Charakterisierung des Dibromkresols haben wir nach der Methode von Schotten-Baumann sein Benzoylderivat, $C_6H_2Br_2(CH_3)(OCOC_6H_5)$, dargestellt und es aus Alkohol in feinen, bei 91° schmelzenden Prismen erhalten.

Analyse.

0,137 g Substanz lieferten 0,1412 g AgBr.

Berechnet für $C_{14}H_{10}Br_2O_2$:	Gefunden:
Br 43,30%	43,75%

Nach den Ergebnissen unserer Versuche geht sowohl das Dibromkresol, als auch das Dibromkresolbrom und Tribromphenol (Schmp. 94°) mit einem Ueberschusse von Bromwasser bei hinreichend langem Stehen in Tribromphenolbrom über; das p-Kresol selbst mußte sich demnach gerade so verhalten. Wir ließen daher einen großen Ueberschuß von gesättigtem Bromwasser auf eine wässerige p-Kresollösung einwirken, ließen das Gemisch unter häufigem Umschütteln 14 Tage stehen und erhielten hierbei in der Tat einen rotbraunen Niederschlag, der bei 133° unter Zersetzung schmolz und aus Benzol, sowie aus Chloroform die uns wohl bekannten zitronengelben Krystalle von Tribromphenolbrom lieferte. Brombestimmungen dieser Krystalle und des nicht umkrystallisierten Bromierungsproduktes des p-Kresols ließen einwandsfrei erkennen, daß in der fraglichen Substanz Tribromphenolbrom vorgelegen hat.

1. Analyse der aus Benzol erhaltenen Krystalle.

0,1026 g Substanz lieferten 0,1864 g AgBr.

2. Analyse des nicht umkrystallisierten Rohproduktes vom Schmelzpunkt 133°.

0,0964 g Substanz lieferten 0,1754 g AgBr.

Berechnet für $C_6H_2Br_4O$:	Gefunden:
Br 78,00	1. 77,38 2. 77,45%

Bei geeigneter Behandlungsweise, nämlich bei Anwendung eines großen Ueberschusses von gesättigtem Bromwasser, bei längerer Einwirkungsdauer (6—8—10 Tage) und bei häufigem Umschütteln, eventuell mit der Schüttelmaschine, erreicht also die Reaktion zwischen p-Kresol und Bromwasser bei gewöhnlicher Temperatur in der Tat bei der Bildung des Tribromphenolbroms ihr Ende.

Auf Grund dieser gefundenen Tatsache haben wir verschiedene quantitative Versuche mit p-Kresol angestellt und hierbei als Endprodukt der Reaktion zwar stets Tribromphenolbrom erhalten, aber immer nur in einer Menge von 77—88% des angewandten p-Kresols, obgleich wir die Versuchsbedingungen in der verschiedensten Weise änderten und wiederholt mit 10%igen Lösungen von Brom in Bromkaliumlösung arbeiteten, um hierdurch die Flüssigkeitsmenge auf ein Minimum zurückzudrängen.

1. 0,6462 g Substanz lieferten 1,88 g $C_6H_2Br_4O$ = 0,4952 g = 76,85% p-Kresol.

2. 0,2335 g Substanz lieferten 0,782 g $C_6H_2Br_4O$ = 0,206 g = 88,22% p-Kresol.

3. 0,468 g Substanz lieferten 1,51 g $C_6H_2Br_4O$ = 0,40 g = 85,5% p-Kresol.

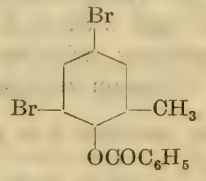
4. 0,1384 g Substanz lieferten 0,4448 g $C_6H_2Br_4O$ = 0,118 g = 85,4% p-Kresol.

Die erhaltenen Niederschläge wurden nach dem Trocknen und Wägen durch Bestimmung des Schmelzpunktes und durch eine Brombestimmung als Tribromphenolbromniederschläge näher charakterisiert.

Wir sind also wie Rumpf (l. c.) zu dem Resultate gelangt, daß es, entgegen den Angaben von Baumann und Brieger, unmöglich ist, p-Kresol in wässeriger Lösung durch Bromwasser in Tribromphenol überzuführen und als solches quantitativ zu bestimmen. Während aber Rumpf bei seinen Versuchen hauptsächlich 3,5-Dibrom-p-kresol erhalten hat, haben wir außer diesem noch das 3,5-Dibrom-p-kresolbrom und, als Endprodukt der Einwirkung des Bromwassers auf p-Kresol, das Tribromphenolbrom nachweisen können. In der letzteren Verbindungsform läßt sich das p-Kresol wenigstens annähernd bestimmen, denn wenn man in der oben angegebenen Weise arbeitet, bringt man nur 77—88% des vorhandenen p-Kresols als Tribromphenolbrom zur Wägung. Selbstverständlich wollen wir diese Methode der Bestimmung des p-Kresols nicht als eine exakte und als eine allen wissenschaftlichen Anforderungen entsprechende bezeichnet wissen.

Versuche mit o-Kresol.

o-Kresol, das mit wenig Wasser zu einer Emulsion angeschüttelt war, lieferte mit Bromwasser nach zwei Tagen einen orangefarbenen Niederschlag, der in kalter Natriumkarbonatlösung nur teilweise löslich war; aus der abfiltrierten klaren Lösung konnte durch Ansäuern und Umkrystallisieren des entstandenen Niederschlages aus Alkohol das bereits von Werner[1]) und von Claus und Jackson[2]) beschriebene 3,5-Dibrom-o-kresol, $C_6H_2Br_2(CH_3)(OH)$, vom richtigen Schmelzpunkt 57° leicht rein erhalten werden. Sein Benzoat, dem die Formel



[1]) Bulletin de la soc. chim. de Paris 46, 278.

[2]) Journ. f. prakt. Chemie [2], 38, 326.

zukommt, und das nach der Methode von Schotten-Baumann erhalten wird, krystallisiert aus Alkohol in dicken, zugespitzten, bei 75—77° schmelzenden Prismen, die in kaltem Alkohol ziemlich schwer, in Aether, Benzol und besonders in Chloroform aber leicht löslich sind.

0,1302 g Substanz lieferten 0,1362 g AgCl.

Berechnet für $C_6H_2Br_2(CH_3)(OCOC_6H_5)$:	Gefunden:
Br 44,94	44,12%

Aus dem in kalter Natriumkarbonatlösung unlöslichen Teile des Reaktionsproduktes aus o-Kresol und Bromwasser konnten wir eine krystallisierende Substanz nicht darstellen; ebensowenig gelang uns bisher die Darstellung von reinem Tribromphenolbrom aus o-Kresol oder dem 3,5-Dibrom-o-kresol mit Hilfe von Bromwasser.

Arbeiten aus dem pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.

Studien in der Reihe des Adrenalins.

Von C. Mannich.

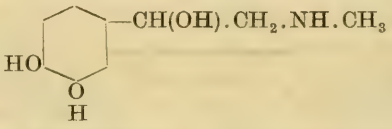
(Eingegangen den 9. I. 1910.)

Unter den Stoffen, die im letzten Jahrzehnt Eingang in die Therapie gefunden haben, nimmt das Adrenalin (Suprarenin, Epinephrin) einen hervorragenden Platz ein. Ohne zuviel zu behaupten, kann man sagen, daß es heute bereits eines der am meisten gebrauchten Arzneimittel ist, und fortwährend werden weitere Indikationen dafür angegeben. Erstaunlich ist, in wie geringer Menge das Adrenalin seine Wirkung schon entfaltet. In der Tat kennen wir kaum eine zweite organische Substanz, die in derart minimaler Dosis deutliche physiologische Wirkung hervorruft; bekanntlich beträgt die übliche Dosis Bruchteile eines Milligramms. Nur diesem Umstande ist es zu verdanken, daß das Adrenalin so schnell Eingang finden konnte, da andernfalls genügende Quantitäten gar nicht zu beschaffen gewesen wären.

Gehören doch zur Gewinnung eines Kilogramms[1]) dieser kostbaren Substanz die Nebennieren von 40 000 Rindern!

Nachdem man bereits seit etwa 50 Jahren wußte[2]), daß in der Nebenniere eine besondere Substanz enthalten ist, die gewisse eigentümliche chemische Reaktionen, z. B. mit Eisenchlorid und Jodtinktur, zeigt, gelang es zuerst Takamine (1901) diese Substanz, das Adrenalin, in reinem Zustande zu isolieren. Sehr bald beschäftigten sich auch andere Forscher [Abel[3]), v. Fürth[4]), Aldrich[5])] damit, und in verhältnismäßig kurzer Zeit war man über den molekularen Bau des merkwürdigen Stoffes gut unterrichtet.

Das Adrenalin entspricht hinsichtlich seiner Zusammensetzung der Formel $C_9H_{13}NO_3$. Seine Konstitution wurde besonders durch die Arbeiten von v. Fürth, Pauly[6]) und Friedmann[7]) aufgeklärt; sie wird durch folgende Formel



Adrenalin

zum Ausdruck gebracht, so daß der Körper als o-Dioxyphenyl-äthanol-methylamin bezeichnet worden ist. Das natürliche, aus Nebennieren gewonnene Präparat dreht das polarisierte Licht nach links.

Bei der hohen praktischen Bedeutung des Adrenalins kann es nicht Wunder nehmen, daß man sich bald mit der synthetischen Herstellung des Korpers beschäftigte. Zu Erfolgen sind dabei bisher aber nur die Chemiker der Höchster Farbwerke gelangt. Die erste Synthese rührt von Stolz her (D. R. P. 157 300). Das von Dzerzgowski aus Chloracetylchlorid und Brenzkatechin zuerst hergestellte Chloracetobrenzkatechin setzt sich mit Methylamin um zu Methylaminoacetobrenzkatechin, das bei der Reduktion

---

[1]) Erdmann, Ber. d. d. pharm. Ges. **15**, 177 (1905).

[2]) Vulpian, Compt. rend. de l'Ac. des sc. Jahrg. 1856, S. 663; Jahrg. 1857, S. 340.

[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **36**, 1839 (1903); **37**, 368 (1904).

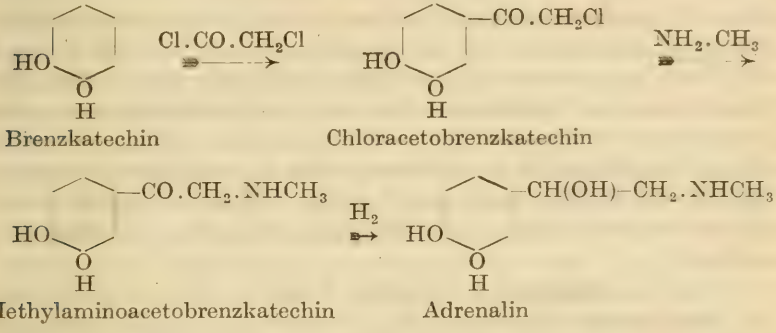
[4]) Monatsh. f. Chem. **24**, 261—290 (1903).

[5]) Journ. Amer. chem. Soc. **27**, 1074—91 (1905).

[6]) Ber. d. d. chem. Ges. **36**, 2944 (1903); **37**, 1388 (1904).

[7]) Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **8**, 95—120.

in Adrenalin übergeht. Folgendes Schema veranschaulicht die Reaktionsfolge:



Brenzkatechin — Chloracetobrenzkatechin

Methylaminoacetobrenzkatechin — Adrenalin

Diese Synthese leidet an dem Uebelstande, daß in dem Methylamino-acetobrenzkatechin der Aminrest so locker sitzt, daß er bei der nachfolgenden Reduktion zum großen Teil abgespalten wird[1]; ein ähnliches Verhalten ist bei α-Aminoketonen, worauf P a u l y[2]) hingewiesen hat, bereits öfter beobachtet worden. Daher soll sich das nach diesem Verfahren gewonnene synthetische Präparat etwa ebenso teuer stellen, wie das natürliche, aus Organen isolierte.

Eine weitere Methode[3]), synthetisch zu Alkoholbasen vom Typus des Adrenalins zu gelangen, besteht darin, daß man das Cyanhydrin des Protokatechualdehyds, $(HO)_2.C_6H_3.CH(OH).CN$, unter sorgfältiger Kühlung und Vermeidung größerer Mengen freier Säuren mit Natriumamalgam und verdünnter Säure reduziert. Praktische Bedeutung dürfte dem Verfahren nicht zukommen.

Ein drittes Verfahren[4]) führt zum Adrenalin auf dem Wege, daß man auf Halogenhydrine vom Typus $(HO)_2.C_6H_3.CH(OH).CH_2Cl$ Methylamin einwirken läßt, wobei angeblich das Chloratom durch den Methylaminrest ersetzt wird. Nach diesem Verfahren konnte ein halbwegs reines Adrenalin bisher nicht erhalten werden[5]). — Die Resultate der vorliegenden Arbeit legen den Schluß nahe, daß der Reaktionsverlauf ein wesentlich anderer ist.

---

[1]) S t o l z, Chem.-Ztg. 1906, S. 981.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **41**, 4161 (1908).

[3]) D. R. P. 193 634; Chem. Z.-Bl. 1908, I., 430.

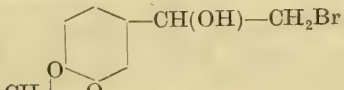
[4]) D. R. P. 209 609; Chem. Z.-Bl. 1909, I., 1681.

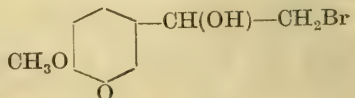
[5]) B ö t t c h e r, Ber. d. d. chem. Ges. **42**, 259 (1909); P a u l y, Ber. d. d. chem. Ges. **42**, 484 (1909).

Alle die angeführten Synthesen liefern naturgemäß die optisch inaktive, razemische Form des Adrenalins. Vor einiger Zeit ist es indessen FläcHER[1]) gelungen, mit Hilfe der sauren weinsauren Salze die synthetische, inaktive Base in die beiden optischen Komponenten zu zerlegen. Die durch Abderhalden und Franz Müller vorgenommene physiologische Prüfung hat zu dem sehr beachtenswerten Resultat geführt, daß die Linksform, die in den Nebennieren vorkommt, etwa siebenmal stärker wirkt als die Rechtsform, die in der Natur bisher nicht aufgefunden wurde; ein weiteres Beispiel dafür, wie fein der Organismus auf die molekulare Struktur derjenigen Stoffe eingestellt ist, mit denen er arbeitet.

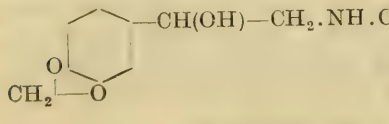
Die im folgenden mitgeteilten Versuche, die ich gemeinsam mit den Herren Apotheker Dr. Jacobsohn und Apotheker Dr. Neumann ausgeführt habe, bezweckten in letzter Linie eine Synthese des Adrenalins. Wenn auch dieses Ziel nicht erreicht wurde, so konnten wir doch eine ganze Anzahl von Adrenalinderivaten herstellen.

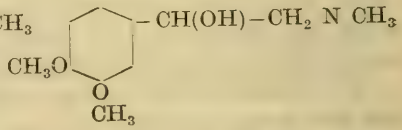
Die Versuche knüpfen an eine ältere Arbeit von Barger und Jowett[2]) an, die zum Adrenalin bezw. Adrenalinderivaten zu gelangen hofften, indem sie die Bromhydrine der folgenden Konstitution





mit alkoholischer Methylaminlösung kochten; sie nahmen an, daß das Bromatom durch den Methylaminrest ersetzt werden würde unter Bildung des Methylenäthers bezw. des Dimethyläthers des Adrenalins:





Die von den genannten Chemikern dargestellten Basen sind indessen sicher sehr unrein gewesen. Sie werden als nicht krystallisierbare Sirupe beschrieben, die keine krystallisierbaren Salze bilden. Diese Angaben treffen nicht zu.

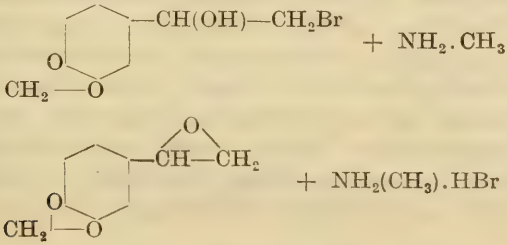
---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **58**, 189 (1908/09).

[2]) Journ. of the chem. Soc. **87**, 967 (1905).

Weiter haben H. Pauly und K. Neukam[1]) dieselbe Reaktion studiert, indem sie auf das Chlorhydrin, $CH_2<\begin{matrix}O\\O\end{matrix}>C_6H_3.CH(OH)—CH_2Cl$, 33% ige wässerige Methylaminlösung bei einer während 15 Stunden allmählich bis auf 100° gesteigerten Temperatur einwirken ließen. Sie beschreiben die gewonnene Base, die sie als den Methylenäther des Adrenalins ansprechen, als ein bei 170° unter 12—13 mm Druck siedendes, zähflüssiges, farbloses Oel, das schwach violett fluoresziert, basischen Geruch besitzt und Lackmus bläut. Von Salzen haben sie ein Pikrat dargestellt, das nach wiederholtem Umkrystallisieren bei 188° schmolz. Pauly und Neukam sprechen auf Grund ihrer Resultate Barger und Jowett zwar mit Recht die Autorschaft für derartige Adrenalinbasen ab; ebenso wenig können sie aber selbst Anspruch darauf erheben, da das von ihnen beschriebene Präparat der Methylenäther des Adrenalins sicher auch nicht gewesen ist.

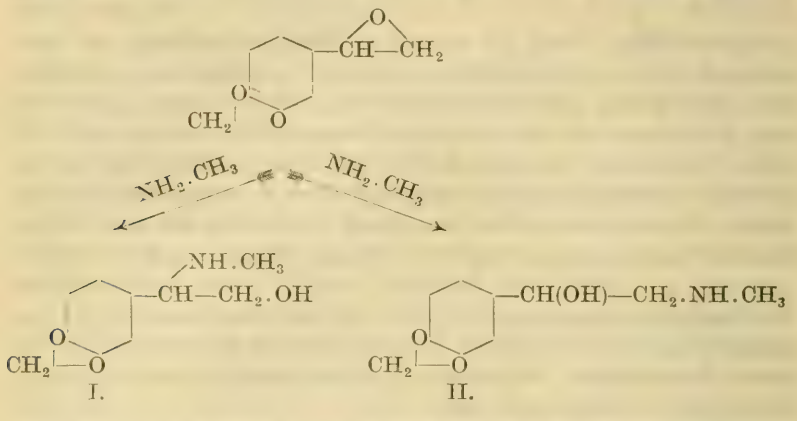
Ein genaueres Studium der Reaktion zwischen Bromhydrinen vom angeführten Typus und Methylamin, bezw. eine gründlichere Untersuchung der dabei entstehenden Produkte, hat ergeben, daß die Verhältnisse doch wesentlich anders liegen. Sowohl Barger und Jowett, als auch Pauly und Neukam, ebenso Böttcher[2]) in einem ähnlichen Falle, nehmen an, daß in den erwähnten Halogenhydrinen das Halogenatom direkt durch den Methylaminrest ersetzt wird. Das ist indessen nicht der Fall, oder doch nur als Nebenreaktion. Es bilden sich vielmehr aus den Bromhydrinen und Methylamin zunächst Oxyde im Sinne der Gleichung:



In einer zweiten Phase reagieren dann diese Oxyde mit einem weiteren Molekül Methylamin, indem unter Addition Bildung von Alkoholbasen er-

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **41**, 4559 (1908).
[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **42**, 259 (1909).

folgt. Wie aus der beistehenden Formulierung ersichtlich, kann dabei die Addition theoretisch in zwei Richtungen vor sich gehen:



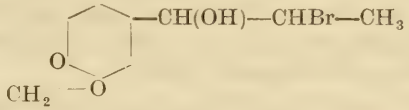
Je nachdem der Aminrest an das eine oder andere Kohlenstoffatom der aliphatischen Seitenkette tritt, entstehen dabei Basen der Adrenalinreihe (II) oder von einem isomeren Typus (I), dem eine dem Adrenalin isomere Base, die hier künftig Isoadrenalin genannt werden soll, zugrunde liegt.

Praktisch liegen die Verhältnisse so, daß beide Additionsreaktionen nebeneinander verlaufen. Es entstehen somit bei der Einwirkung von Methylamin auf das obige Methylendioxyphenyl-äthylenbromhydrin zwei isomere Basen, von denen die eine der Methylenäther des Adrenalins, die andere der Methylenäther des Isoadrenalins ist. Beide sind fest und krystallisieren gut, vorausgesetzt, daß man sie erst voneinander getrennt hat. In derselben Weise entstehen aus Methylamin und dem 3,4-Dimethoxyphenyl-äthylenbromhydrin zwei Basen, nämlich der Dimethyläther des Adrenalins und der des Isoadrenalins. Auch diese Basen sind fest und krystallinisch. Bei der Umsetzung der Bromhydrine mit Methylamin ist Temperaturerhöhung überflüssig, sogar schädlich. Es genügt zwei- bis dreitägiges Stehenlassen bei gewöhnlicher Temperatur.

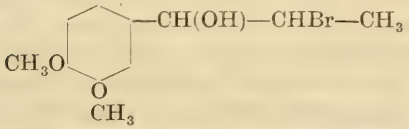
Welche von den beiden isomeren Basen jeweils dem Typus des Adrenalins bezw. der Isoreihe angehört, ist auf chemischem Wege nicht leicht zu entscheiden. Es sei daran erinnert, daß es seinerzeit bei der Aufklärung der Konstitution des Adrenalins, erst nach umfangreichen Untersuchungen gelungen ist, die Frage, ob die Seitenkette des Adrenalins nach der einen oder anderen

der hier zur Diskussion stehenden Formeln gebaut ist, endgültig zu entscheiden. Es haben sich indessen doch genügend Anhaltspunkte ergeben, um auch in dem vorliegenden Falle mit ziemlicher Sicherheit angeben zu können, welche Basen Derivate des echten Adrenalins sind und welche der isomeren Formel entsprechen.

Es scheint, als ob die Konstitution der Seitenkette in den zur Umsetzung gelangenden Bromhydrinen von Einfluß darauf ist, in welchem Mengenverhältnis Basen vom Typus des Adrenalins bezw. Isoadrenalins sich bilden. Wenn bei den bisher erwähnten Bromhydrinen die isomeren Basen beide in wesentlicher Menge entstehen (die Isobase meist reichlicher), konnte bei der Verwendung einiger anderer Bromhydrine, die aus Isosafrol bezw. Isoeugenolmethyläther gewonnen waren,



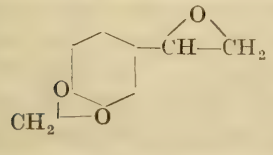
Isosafrolbromhydrin



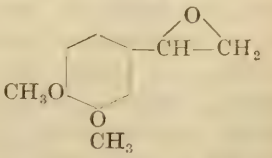
Isoeugenolmethylätherbromhydrin

immer nur e i n e Base isoliert werden, die beidemal der Isoreihe angehören dürfte. Bei dem Derivat des Isoeugenolmethyläthers haben sich indessen Anzeichen dafür ergeben, daß auch hier eine zweite Base, freilich in geringer Menge, nebenher entsteht. Es hätte indessen sehr große Mühe gemacht, diese zweite Base aus dem Reaktionsprodukt herauszuarbeiten, so daß davon Abstand genommen wurde. Bei dem Derivat des Isosafrols habe ich nach der zweiten isomeren Base überhaupt nicht gesucht, da zurzeit der diesbezüglichen Versuche noch kein Verdacht bestand, daß z w e i Basen vorliegen könnten.

Die als Zwischenprodukte auftretenden Oxyde konnten in



und



reinem Zustande nicht isoliert werden. Bei der Einwirkung von alkoholischer Kalilauge auf die entsprechenden Bromhydrine fällt

zwar momentan Kaliumbromid aus; bei der Aufarbeitung des Filtrats erhält man nur sehr dicke, zähe, nicht konstant destillierende Sirupe, die offenbar durch Kondensation oder Polymerisation sich aus den Oxyden, eventuell unter Beteiligung von Alkohol, gebildet haben. Dagegen sind die Oxyde mit längerer Seitenkette, wie das Isosafroloxyd

und Isoeugenolmethyläther oxyd beständiger. Ersteres lieferte beim Erhitzen mit Methylamin denn auch sehr glatt die gleiche Base, die aus Isosafrolbromhydrin und Methylamin entsteht.

Es lag nahe, den Versuch zu machen, durch Erhitzen mit Säuren die Basen, soweit sie Methoxylgruppen enthielten, zu entalkylieren, um auf diesem Wege zu Basen mit freien Phenolhydroxylen zu gelangen. Aus dem oben erwähnten Dimethyläther hätte dabei Adrenalin entstehen sollen.

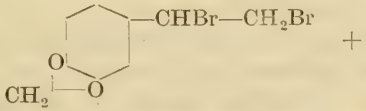
Es hat sich ergeben, daß die Basen sich gegen konzentrierte Jodwasserstoffsäure ganz verschieden verhalten. Untersucht wurden drei Basen; die zwei isomeren Basen, die aus Methylamin und dem Bromhydrin $(CH_3O)_2.C_6H_3.CH(OH).CH_2Br$ erhalten worden waren, und die Base aus Methylamin und dem homologen Bromhydrin $(CH_3O)_2.C_6H_3.CH(OH).CHBr.CH_3$. Die letzte und eine von den ersteren werden leicht ohne tiefgreifende Zersetzung entalkyliert; man erhält dabei stickstoffhaltige Körper, die wie Adrenalin mit Eisenchlorid noch in größter Verdünnung sich grün färben (Brenzkatechinreaktion). Die dritte Base wird durch starke Jodwasserstoffsäure in der Weise zersetzt, daß der Stickstoff als Methylamin abgespalten wird.

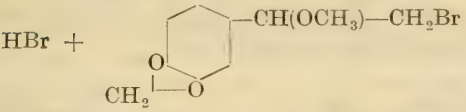
Dieses Verhalten läßt einen Schluß zu auf die Konstitution der verwendeten Basen. Es ist bekannt, daß Adrenalin durch Mineralsäuren unter Abspaltung von Methylamin zersetzt wird[1]). Diejenige Base, die bei der Behandlung mit Jodwasserstoffsäure Methylamin lieferte, war mithin ein Derivat des echten Adrenalins; letzteres mag wohl als Zwischenprodukt aus dem Dimethyläther auch entstehen, unterliegt dann aber rasch der weitergehenden Zersetzung. — Die beiden Basen, die beim Kochen mit Jodwasserstoffsäure Methylamin nicht abspalten, gehören demnach der Isoreihe an. Dafür spricht auch die sehr geringe physiologische Wirksamkeit der bei der Entalkylierung entstehenden Phenolbasen.

[1]) Vergl. Abderhalden, Lehrb. d. physiol. Chemie (1906), S. 641.

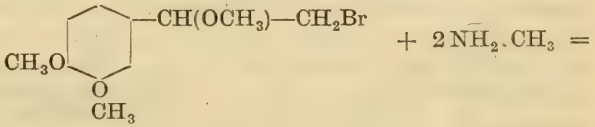
Wenn es nach dem Gesagten nicht möglich ist, durch Umsetzung von Bromhydrinen der angeführten Konstitution mit Methylamin glatt zu Adrenalinbasen zu gelangen, in denen die beiden Phenolhydroxyle verätherт sind, so bietet hingegen die Darstellung von Basen, in denen alle d r e i Hydroxylgruppen des Adrenalins durch Alkylreste verschlossen sind, keine Schwierigkeiten.

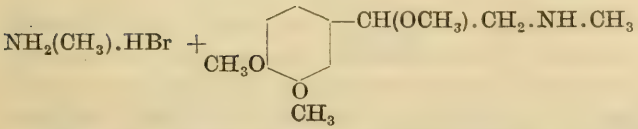
In den Dibromiden des 3,4-Methylendioxystyrols, des 3,4-Dimethoxystyrols und ähnlichen Dibromiden wird das leicht bewegliche α-Bromatom beim Kochen mit Methylalkohol glatt durch Methoxyl ersetzt.





Die entstehenden flüssigen Methoxybromide, die bisweilen auch im Vakuum nicht unzersetzt flüchtig sind, setzen sich beim Erhitzen mit alkoholischer Methylaminlösung sehr glatt um zu den entsprechenden Basen. Das Trimethoxybromid der folgenden Konstitution liefert z. B. den Trimethyläther des Adrenalins.





Trimethyläther des Adrenalins

Diese dreifach alkylierten Adrenalinbasen sind im Gegensatz zu den zweifach alkylierten flüssig.

Leider ist es wieder nicht möglich, von diesen Aethern aus zum Adrenalin zu gelangen. Beim Erhitzen mit Jodwasserstoff findet zwar Entalkylierung statt, gleichzeitig wird aber, unter Zerfall des Moleküls, der Stickstoff als jodwasserstoffsaures Methylamin abgespalten.

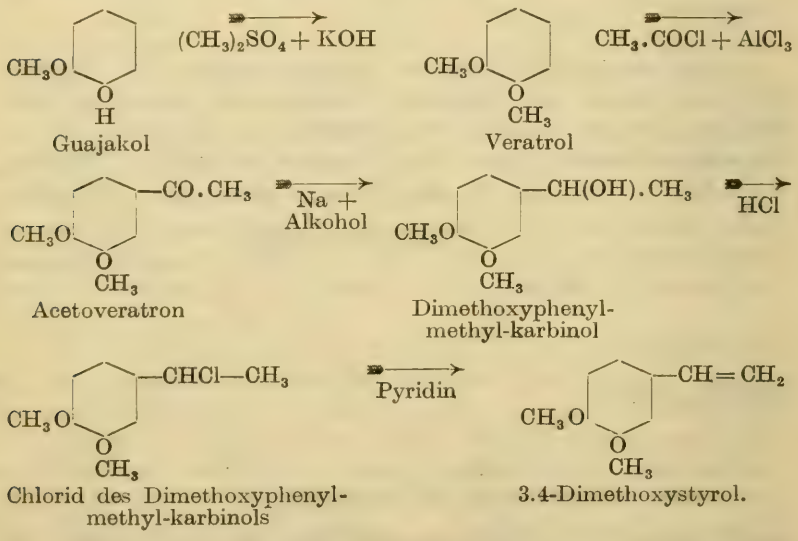
Das im folgenden mitgeteilte experimentelle Material ist derart angeordnet, daß zunächst die Verbindungen aufgeführt sind, die aus 3,4-Dimethoxystyrol gewonnen worden sind; es folgen dann die aus Isoeugenolmethyläther, aus 3,4-Methylendioxystyrol und aus Isosafrol dargestellten.

Experimenteller Teil.

I. Derivate des 3,4-Dimethoxystyrols.

(Mitbearbeitet von P. Neumann.)

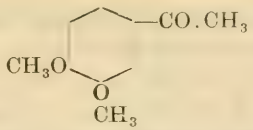
Das 3,4-Dimethoxystyrol ist von Barger und Jowett aus Veratrylaldehyd und Magnesiummethyljodid hergestellt worden; die Ausbeuten sind indessen sehr schlecht, was vollauf bestätigt werden kann. Zur Gewinnung genügender Mengen dieses Styrols mußte daher ein anderer Weg eingeschlagen werden, der aus der nachstehenden Formulierung ersichtlich ist:



Veratrol: $C_6H_4 \begin{matrix} OCH_3\ (1) \\ OCH_3\ (2) \end{matrix}$

Veratrol ist verschiedentlich aus Guajakolkalium und Methyljodid dargestellt worden. Durch Behandeln einer Lösung von Guajakolkalium mit Dimethylsulfat erhält man es in annähernd quantitativer Ausbeute.

Acetoveratron:



(3,4-Dimethoxyacetophenon).

Das 3,4-Dimethoxyacetophenon ist bereits von Bouveault[1]) nach der Friedel-Crafts'schen Synthese aus Veratrol und Acetylchlorid dargestellt worden. Für die Verbindung findet sich in der Literatur der Siedepunkt 205° bei 10 mm Druck verzeichnet. Diese Angabe ist jedoch nicht richtig, obgleich in einer neuen Arbeit[2]) wieder derselbe Siedepunkt angegeben ist. Das 3,4-Dimethoxyacetophenon siedet zwischen 286 und 288° bei gewöhnlichem Druck, bei 9 mm Druck siedet es bei 158°.

Gute Resultate erhält man nach folgender Vorschrift:

In eine durch Eis gekühlte Mischung von 500 g Veratrol, 1250 ccm Schwefelkohlenstoff und 340 g Acetylchlorid trägt man im Laufe einer Stunde unter Schütteln und Eiskühlung 500 g fein zerriebenes Aluminiumchlorid ein. Das Reaktionsprodukt scheidet sich bald als dunkelrote krümelige Masse ab, so daß am Ende der Einwirkung ein dicker Brei entstanden ist. Die im Anfang sehr lebhafte Reaktion läßt gegen Schluß nach, weshalb man zunächst die Eiskühlung entfernt und dann das Gefäß kurze Zeit in Wasser von ca. 50° eintauchen läßt. Nach dem Absaugen des Schwefelkohlenstoffes gibt man die grobkörnige, rotgefärbte Doppelverbindung löffelweise auf Eis, das sich in einer von außen durch Eis gekühlten Porzellanschale befindet, darauf bringt man das entstandene Gemisch in einen Scheidetrichter und trennt die dunkelrotbraune ölige Schicht von der darunter befindlichen wässerigen. Nach dem Durchschütteln mit 50 ccm Natronlauge bleibt die ölige Flüssigkeit über Nacht stehen, wird dann getrennt, getrocknet und der Schwefelkohlenstoff zunächst abdestilliert. Darauf treibt man das Acetoveratron im Vakuum über. Zunächst destilliert eine kleine Fraktion, die aus einem Gemisch von Acetoveratron und unangegriffenem Veratrol besteht, sodann folgt unter 9 mm Druck bei 158° reines Acetoveratron, das leicht zu einer farblosen Krystallmasse erstarrt. Ausbeute über 500 g.

Die Verbindung hat die merkwürdige Eigenschaft sich in Eiswasser leicht (im Verhältnis 1 : 6) zu lösen. Beim Erwärmen scheidet sie sich jedoch fast vollständig wieder aus.

[1]) Beilstein, Erg.-Bd. III, 108.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. 42, 2947 (1909).

0,1543 g Substanz lieferten 0.3746 g CO_2 und 0,0926 g H_2O.

Berechnet für $C_{10}H_{12}O_3$:	Gefunden:
C = 66,63	66,60%
H = 6,71	6,75%

Zur Charakterisierung des Ketoncharakters der Verbindung wurde das Oxim und das Semikarbazon dargestellt, die beide bisher nicht beschrieben sind. Mit Natriumbisulfit verbindet sich das Keton nicht.

Oxim des Acetoveratrons.

0,9 g Acetoveratron löst man in einer Mischung aus 4 ccm Wasser und 1 ccm Alkohol auf. Nach dem Versetzen der Flüssigkeit mit einer Lösung von 0,41 g Hydroxylaminchlorhydrat und 1 g Kaliumacetat in 5 ccm Wasser krystallisiert alsbald das Oxim aus, das nach dem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol bei 140° schmilzt.

0,1883 g Substanz lieferten bei 19° und 753 mm Druck 12,15 ccm N.

Berechnet für $C_{10}H_{13}NO_3$:	Gefunden:
N = 7,18	7,47%

Semikarbazon des Acetoveratrons.

Eine Lösung von 0,9 g Acetoveratron in einer Mischung aus 4 ccm Wasser und 1 ccm Alkohol versetzt man mit 0,65 g Semikarbazidchlorhydrat und 1 g Kaliumacetat, gelöst in 5 ccm Wasser; alsbald krystallisiert das Semikarbazon aus, das nach dem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol bei 211° unter Zersetzung schmilzt.

0,1460 g Substanz gaben bei 19° und 755 mm Druck 22,4 ccm N.

Berechnet für $C_{11}H_{15}N_3O_3$:	Gefunden:
N = 17,72	17,82%

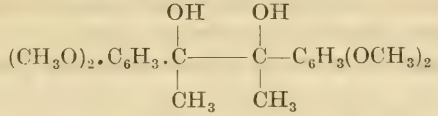
Reduktionsprodukte des Acetoveratrons.

Bei der Reduktion des Acetoveratrons erhält man je nach den Versuchsbedingungen verschiedene Resultate:

Die Reduktion mit Natriumamalgam in verdünntem Alkohol liefert in guter Ausbeute einen schön krystallisierenden weißen Körper vom Schmelzpunkt 169° und der Zusammensetzung $C_{20}H_{26}O_6$, in dem das zugehörige Pinakon vorliegen dürfte. Beim Arbeiten mit metallischem Natrium und Alkohol hängt der Verlauf der Reaktion wesentlich von der Konzentration der angewandten Lösungen ab. Verdünnt man das Acetoveratron mit

der drei- bis vierfachen Menge Alkohol, so wirkt metallisches Natrium beim Eintragen stürmisch ein. Aus dem Reaktionsprodukt läßt sich nichts Faßbares isolieren, fast das gesamte Acetoveratron geht in hochsiedende Kondensationsprodukte über. Wenn man jedoch das Acetoveratron mit der zehnfachen Menge Alkohol verdünnt und dann metallisches Natrium einträgt, so gelingt es, die Bildung derartiger Kondensationsprodukte fast vollständig zu vermeiden. Dabei wird in normaler Weise das Acetoveratron zu Dimethoxyphenyl-methyl-karbinol reduziert. Freilich entstehen dabei beträchtliche Mengen von erheblich niedriger siedenden anormalen Nebenprodukten, deren Charakter noch nicht aufgeklärt ist. Es scheint, als ob Methoxylgruppen eliminiert werden.

Pinakon aus Acetoveratron:



20 g Acetoveratron, 120 g Wasser und 60 g Alkohol erwärmt man auf dem Wasserbade, darauf trägt man allmählich 200 g 3% iges Natriumamalgam ein. Die Flüssigkeit färbt sich anfangs gelb, später wird sie wieder farblos. Beim Abkühlen scheidet sich Pinakon in beträchtlichen Mengen aus.

Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bildet es schöne weiße, glänzende Blättchen vom Schmelzpunkt 169°.

0,1526 g Substanz lieferten 0,3646 g CO_2 und 0,0949 g H_2O.

Berechnet für $C_{20}H_{26}O_6$:	Gefunden:
C = 66,26	66,54%
H = 7,23	6,91%

3,4-Dimethoxyphenyl-methylkarbinol: $(CH_3O)_2.C_6H_3.CH(OH).CH_3$.

In eine siedende Mischung von 50 g Acetoveratron und 500 g Alkohol trägt man möglichst rasch in kleinen Mengen 45 g metallisches Natrium ein. Nach vollkommenem Zusatz des Natriums erhitzt man auf dem Wasserbade unter Rückfluß bis zur völligen Auflösung. Der gelb gefärbten Flüssigkeit fügt man sodann 50 ccm Wasser hinzu und leitet Kohlensäure hindurch, bis das gesamte Natriumhydroxyd in Karbonat bezw. Bikarbonat übergeführt ist. Dabei entsteht ein dicker Brei. Man destilliert nun den Alkohol durch Einleiten von Wasserdampf ab; gegen Ende der Destillation lösen sich die Karbonate auf, und das Re-

aktionsprodukt befindet sich als Oelschicht auf der konzentrierten Salzlösung, von der es getrennt wird. Man verdünnt das Oel mit dem gleichen Volumen Aether, filtriert, trocknet die ätherische Lösung mit Natriumsulfat und destilliert nach Entfernung des Aethers im Vakuum. Bei 9 mm Druck geht bis 156° in beträchtlicher Menge ein Vorlauf über, der aus anormalen Reduktionsprodukten besteht, zwischen 156 und 160° folgt das Karbinol als sehr dicke, farblose, fast geruchlose Flüssigkeit. Aus dem Vorlauf, der einen charakteristischen Geruch besitzt, lassen sich weitere Mengen Karbinol herausfraktionieren.

Die Ausbeute an Dimethoxyphenyl-methylkarbinol beträgt reichlich die Hälfte des angewandten Acetoveratrons.

Trotz des großen Ueberschusses von metallischem Natrium, der zur Reduktion verwandt wird, enthält das Karbinol meistens noch etwas Keton, das aus der Lösung in verdünntem Alkohol als Semikarbazon abgeschieden werden kann.

Die Analyse des reinen Karbinols führte zu folgenden Zahlen:

0,1497 g Substanz lieferten 0,3625 g CO_2 und 0,1035 g H_2O.

Berechnet für $C_{10}H_{14}O_3$:	Gefunden:
C = 65,90	66,04%
H = 7,74	7,73%

Essigsäureester des 3,4-Dimethoxyphenyl-methylkarbinols: $(CH_3O)_2.C_6H_3.CH(O.CO.CH_3).CH_3$.

Die Acetylierung des 3,4-Dimethoxyphenyl-methylkarbinols erfolgte in der üblichen Weise durch Kochen mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat. Der Ester bildet eine farblose, ölige Flüssigkeit vom Siedepunkt 156—158° bei 8 mm Druck. Bei der Behandlung mit Kaliumhydroxyd in alkoholischer Lösung erfolgt normale Rückbildung des Karbinols; selbst mehrstündiges Erhitzen des Acetylproduktes mit Pyridin führt zu keiner Veränderung.

0,2936 g Substanz lieferten 0,6912 g CO_2 und 0,1852 g H_2O.

Berechnet für $C_{12}H_{16}O_4$:	Gefunden:
C = 64,26	64,21%
H = 7,19	7,06%

Der Essigsäureester wurde in der Absicht dargestellt, daraus durch Abspaltung von Essigsäure zum 3,4-Dimethoxystyrol zu gelangen, wie es z. B. Klages[1]) in einem ähnlichen Falle gelungen ist.

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 1007 (1898).

Chlorid des 3,4-Dimethoxyphenyl-methyl-karbinols:
$(CH_3O)_2.C_6H_3.CHCl.CH_3$.

In dem Alkohol ist das Hydroxyl sehr leicht durch Halogen ersetzbar. In ein durch Eis gekühltes Gemisch von 20 g Karbinol, 40 g Aether und 3 g zerriebenem Chlorcalcium wird unter Umschwenken so lange getrocknetes Chlorwasserstoffgas eingeleitet, bis das Gewicht sich um 4 g vermehrt hat. Zur abgegossenen Flüssigkeit gibt man nach einer halben Stunde 2 g Calciumkarbonat, welches die überschüssige Salzsäure bindet, wobei das entstehende Calciumchlorid gleichzeitig trocknend wirkt. Nach einer halben Stunde wird die klare Flüssigkeit abfiltriert, darauf die Hälfte des Aethers abdestilliert und der Rückstand in eine Kältemischung gebracht. Nach einiger Zeit fällt das Chlorid in derben, farblosen Krystallen aus.

Der Körper schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Aether bei 65—67°. Er läßt sich nur im Exsikkator längere Zeit aufbewahren, da er gegen Feuchtigkeit sehr empfindlich ist. Wasser nämlich zersetzt das Chlorid unter Bildung von 3,4-Dimethoxystyrol und Salzsäure. Nur in Ausnahmefällen gelingt es indessen, das Styrol unverändert zu isolieren, da es unter dem Einfluß der Salzsäure sehr rasch zu harzartigen, nicht destillierbaren Produkten polymerisiert wird. Durch Alkalien wird das Chlorid in der Weise zerlegt, daß das 3,4-Dimethoxyphenyl-methyl-karbinol sich zurückbildet.

0,1956 g Chlorid lieferten 0,1404 g AgCl.

Berechnet für $C_{10}H_{13}O_2Cl$:	Gefunden:
Cl = 17,67	17,75%

Aethyläther des 3,4-Dimethoxyphenyl-methyl-karbinols.

Bei einem Versuche, das vorstehend beschriebene Chlorid mit Hilfe von Natriumalkoholat in das Styrol überzuführen, bildete sich der Aethyläther des Karbinols.

Er wird folgendermaßen dargestellt:

In eine Lösung von 3 g metallischem Natrium in 45 ccm Alkohol trägt man portionsweise 25 g Chlorid ein. Nach schwachem Erhitzen saugt man vom gebildeten Chlornatrium ab und unterwirft die abgesaugte und vom Alkohol befreite Flüssigkeit der Destillation im Vakuum. Der Aether bildet eine farblose Flüssigkeit, die unter 8 mm Druck bei 132° siedet.

0,2271 g Substanz lieferten 0,5569 g CO_2 und 0,1704 g H_2O.

Berechnet für $C_{12}H_{18}O_3$:	Gefunden:
C = 68,52	68,51%
H = 8,63	8,60%

3,4-Dimethoxystyrol: $(CH_3O)_2C_6H_3.CH=CH_2$.

40 g des vorerwähnten Chlorids kocht man mit 120 g Pyridin „Kahlbaum", das durch Baryumoxyd sorgfältig getrocknet sein muß, 3 Stunden lang unter Rückfluß. In die gut abgekühlte Flüssigkeit leitet man gasförmiges Ammoniak ein, wodurch salzsaures Pyridin in reichlicher Menge sich abscheidet, das abgesaugt wird. Das Filtrat destilliert man im Vakuum, wobei man die Vorlage mit Eis kühlt. Nachdem das Pyridin übergegangen ist, wird die Vorlage gewechselt und das Styrol übergetrieben. Es destilliert unter 9 mm Druck bei 122—125° in Uebereinstimmung mit den Angaben von Barger und Jowett[1]).

Bisweilen geht mit den ersten Tropfen Styrol etwas salzsaures Pyridin über, das sich krystallinisch in der Vorlage abscheidet.

Erhitzt man das Chlorid mit Pyridin nur kurze Zeit auf dem Wasserbade, so scheidet sich beim Abkühlen nach längerem Stehen eine krystallinische Verbindung ohne einheitlichen Schmelzpunkt ab, die offenbar derselben Art ist, wie sie Klages in analogen Fällen wiederholt beobachtet hat. Die Verbindung ist entstanden durch Vereinigung gleicher Moleküle Pyridin und Chlorid.

Diese Annahme wird durch folgende Analysen gestützt:

0,1540 g Substanz lieferten bei 749 mm Druck und 19° 7,4 ccm N.

0,2086 g Substanz lieferten 0,1012 g AgCl.

Berechnet für $C_{15}H_{18}O_2NCl$:	Gefunden:
N = 4,99	5,44%
Cl = 12,63	12,28%

3,4-Dimethoxystyrol-dibromid: $(CH_3O)_2C_6H_3.CHBr—CH_2Br$.

Das 3,4-Dimethoxystyrol-dibromid ist bereits von Barger und Jowett[2]) erhalten worden. Am zweckmäßigsten nimmt man die Bromierung in Schwefelkohlenstofflösung vor. Man löst z. B. 16 g Styrol in 48 g trockenem Schwefelkohlenstoff und läßt unter mäßiger Abkühlung eine Mischung von 16 g Brom und 16 g Schwefelkohlenstoff zutropfen. Nach dem Erkalten erstarrt die Flüssigkeit zu einer farblosen Krystallmasse. Das Dibromid bildet weiße Krystalle vom Schmelzpunkt 102°, die sich aus Ligroin oder Schwefelkohlenstoff umkrystallisieren lassen.

[1]) Journ. of the chem. Soc. **87**, 972 (1905).
[2]) Journ. of the chem. Soc. **87**, 972 (1905).

α-Oxy-ω-brom-äthyl-3,4-dimethoxybenzol:
$(CH_3O)_2.C_6H_3.CH(OH).CH_2Br.$

In dem vorstehend beschriebenen Dibromid des 3,4-Dimethoxystyrols ist das in α-Stellung befindliche Bromatom leicht beweglich. Löst man das Dibromid in Aceton auf und fügt Wasser bis zur beginnenden Trübung hinzu, so krystallisiert beim Verdunsten das Bromhydrin aus. Die Ausbeute ist annähernd quantitativ.

Diese Angaben decken sich mit denen von Barger und Jowett[1]), die den Körper auf demselben Wege bereits dargestellt haben.

Einwirkung von Methylamin auf das Bromhydrin
$(CH_3O)_2C_6H_3.CH(OH).CH_2Br.$

Bei der Einwirkung von Methylamin auf das genannte Bromhydrin entstehen zwei isomere Basen, die im folgenden als I und II bezeichnet werden; daneben treten noch andere nicht charakterisierbare Produkte auf.

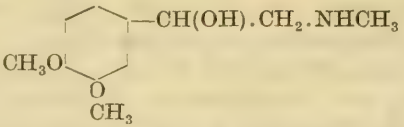
Die Arbeitsweise, die sich nach vielen Versuchen als die zweckmäßigste herausstellte, ist die folgende:

Man läßt das Bromhydrin mit der vierfachen Menge einer 33%igen Lösung von Methylamin in absolutem Alkohol zwei bis drei Tage lang im Eisschrank stehen; sodann destilliert man aus dem Wasserbade das Methylamin und den Alkohol ab und löst den verbleibenden honiggelben Rückstand in der gleichen Menge Wasser unter Zugabe von wenig Salzsäure, bis gerade saure Reaktion eintritt, auf. Die wässerige Lösung wird, wenn nötig, filtriert und einmal mit Aether ausgeschüttelt. Der Aether nimmt nur sehr wenig auf. Man versetzt nun die Flüssigkeit mit einem Ueberschuß von 50%iger Kalilauge, wodurch das Basengemisch abgeschieden wird und sich als dickes Oel an der Oberfläche ansammelt. Dieses wird mit Essigester aufgenommen, und die wässerige Flüssigkeit noch einigemale mit Essigester ausgeschüttelt. Statt Essigester kann man auch Chloroform, nicht aber Aether verwenden. Die Lösung der Basen mit Essigester wird mit Kaliumkarbonat getrocknet, filtriert und auf dem Wasserbade vom größten Teil des Lösungsmittels befreit. Den Rückstand löst man in der vierfachen Menge Aceton, leitet Chlorwasserstoffgas bis zur schwach sauren Reaktion ein und läßt 24 Stunden lang im Eisschrank stehen. Nach dieser Zeit hat sich das salzsaure Salz der Base I in weißen

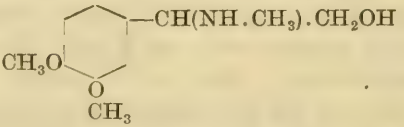
[1]) Journ. of the chem. Soc. 87, 973 (1905).

Krystallen abgeschieden. Seine Menge beträgt den vierten Teil des angewandten Bromhydrins. Die Mutterlauge dieser Krystalle enthält das salzsaure Salz der isomeren Base II. Zur Isolierung der letzteren dampft man die Acetonlösung ein, nimmt den Rückstand mit wenig Wasser auf, zerlegt durch Zugabe eines Ueberschusses von 50%iger Kalilauge und schüttelt wiederholt mit Essigester aus. Die Lösung der Base in Essigester wird mit Kaliumkarbonat getrocknet, filtriert und der freiiwlligen Verdunstung überlassen. Nach ein bis zwei Tagen ist der Rückstand zum großen Teil krystallinisch erstarrt. Durch Anrühren mit wenig eiskaltem Essigester lassen sich die Krystalle unschwer isolieren. Aus der Mutterlauge sind weitere Mengen der Base II zu gewinnen. Es ist wichtig, daß die Basen aus möglichst konzentrierter wässeriger Lösung durch starke Kalilauge abgeschieden werden, da sie in unreinem Zustande in Wasser spielend löslich und durch organische Lösungsmittel schlecht extrahierbar sind.

Eine dieser Basen ist als der Dimethyläther des Adrenalins anzusprechen von der Formel:



während der anderen Base die folgende isomere Formel zukommen dürfte:



Die Entscheidung darüber, welches Formelbild den einzelnen Basen zuzuschreiben ist, konnte bisher mit Sicherheit nicht getroffen werden. Wahrscheinlich ist aber die Base II der Adrenalin-3,4-dimethyläther.

(Base I) Dimethyläther des Isoadrenalins.

Diese Base ist charakterisiert durch ein gut krystallisierendes salzsaures Salz vom Schmelzpunkt 178°, das in Wasser spielend löslich, in Aceton unlöslich ist. Von der letzteren Eigenschaft macht man zur Trennung der beiden Isomeren Gebrauch. Das salzsaure Salz läßt sich gut aus der fünffachen Menge absoluten Alkohols umkrystallisieren.

Die Analyse des salzsauren Salzes führte zu folgenden Zahlen:

1. 0,1610 g Substanz lieferten 0,3130 g CO_2 und 0,1076 g H_2O.
2. 0,1543 g Substanz lieferten 7,7 ccm N bei 21° und 757 mm Druck.
3. 0,1441 g Substanz lieferten 0,0935 g AgCl.

Berechnet für $C_{11}H_{18}O_3NCl$:	Gefunden:
C = 53,31	53,02%
H = 7,33	7,48%
N = 5,66	5,77%
Cl = 14,32	14,33%

Aus dem salzsauren Salz läßt sich die freie Base gewinnen, indem man es in der gleichen Menge Wasser auflöst, einen Ueberschuß 50%iger Kalilauge hinzugibt und die ölig ausgeschiedene Base mit Essigester ausschüttelt. Der Essigester hinterläßt nach dem Verdunsten die Base zunächst als Oel, das nach 24stündigem Stehen im Exsikkator zu einer strahlig-krystallinischen Masse erstarrt.

Sie läßt sich, wenn sie ganz trocken ist, aus wasserfreiem Aether gut umkrystallisieren. Enthält die Base aber Feuchtigkeit, so löst sie sich in Aether sehr schlecht auf. Die Krystalle halten hartnäckig organische Lösungsmittel fest, so daß der richtige Schmelzpunkt von 63—64° erst nach längerem Stehen im Vakuumexsikkator erreicht wird.

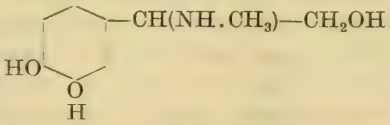
0,1437 g Substanz lieferten 0,3277 g CO_2 und 0,1065 g H_2O.
0,1156 g Substanz lieferten 6,7 ccm N (17°, 748 mm).

Berechnet für $C_{11}H_{17}NO_3$:	Gefunden:
C = 62,38	62,19%
H = 8,09	8,29%
N = 6,64	6,71%

Aufspaltung der Base mit Jodwasserstoffsäure.

1 g der Base wurde mit 4,5 g farbloser (mit rotem Phosphor entfärbt) Jodwasserstoffsäure vom spezifischen Gewicht 1,68 20 Minuten im Sieden erhalten; darauf wurden 1,5 ccm abdestilliert, wobei Jodmethyl entwich. Der Rückstand, der eine schwach rötlich gefärbte Flüssigkeit bildete, trocknete im Vakuum über Kaliumhydroxyd zu einem dicken Sirup ein, der sich in Wasser klar löste, sich aber auf keine Weise in krystallinische Form überführen ließ.

Eine sehr verdünnte Lösung des Sirups in Wasser lieferte mit wenig Eisenchlorid eine intensive Grünfärbung, die auf Zusatz von Ammoniak in Rot überging (Brenzkatechinreaktion). Vermutlich besteht das Produkt im wesentlichen aus dem jodwasserstoffsauren Salz des Isoadrenalins



Verwendet man zur Aufspaltung eine kupferhaltige Jodwasserstoffsäure (mit Kupfer entfärbt), so erstarrt das Reaktionsprodukt beim Abkühlen zu einem Brei schöner Krystalle. Diese sind jedoch kupferhaltig, indem offenbar ein Salz einer komplexen Kupferjodwasserstoffsäure entstanden ist. Beim Auflösen in Wasser scheidet sich sofort Kupferjodür ab, das Filtrat davon gibt mit Eisenchlorid schöne Brenzkatechinreaktion. In Alkohol scheint sich das Salz unverändert aufzulösen. Es wurde nicht analysiert, da die Daten doch nur mit Vorsicht zu verwenden gewesen wären.

(Base II) 3,4-Dimethyläther des Adrenalins.

Die Base wird aus Essigester in schönen Blättchen vom Schmelzpunkt 104° erhalten. Sie ist in Wasser mit stark alkalischer Reaktion löslich. Von Alkohol und Essigester wird sie leicht, von Ligroin schwer gelöst. Sie ist im Vakuum unzersetzt destillierbar bezw. sublimierbar. Bei 13 mm Druck siedet sie bei 196°.

Krystallisierte Salze dieser Base konnten bisher nicht erhalten werden.

1. 0,1275 g Substanz lieferten 0,2920 g CO_2 und 0,0933 g H_2O.
2. 0,1524 g Substanz lieferten 0,3500 g CO_2 und 0,1109 g H_2O.
3. 0,1503 g Substanz lieferten 8,9 ccm N bei 20° und 767 mm Druck.

Berechnet für $C_{11}H_{17}NO_3$:	Gefunden: 1.	2.	3.
C = 62,38	62,46	62,64%	—
H = 8,09	8,18	8,14%	—
N = 6,64	—	—	6,98%

Aufspaltung der Base mit Jodwasserstoffsäure.

Im Gegensatz zur isomeren Base I läßt sich diese Base nicht ohne tiefgreifende Zersetzung entalkylieren. Kocht man 0,5 g mit

2,2 g farbloser Jodwasserstoffsäure vom spezifischen Gewicht 1,68, so tritt nach wenigen Minuten Trübung, bald auch Abscheidung harziger Massen ein.

Nach 20 Minuten währendem Kochen wurde abgekühlt, mit Wasser verdünnt und von den ausgeschiedenen harzigen Massen, die unberücksichtigt blieben, abfiltriert. Das hellbraune Filtrat hinterließ nach dem Eindampfen einen sirupartigen Rückstand, der im Exsikkator über Nacht krystallinisch erstarrte. Die Krystalle wurden erst mit wenig Essigester, dann mit Aether von anhaftenden Schmieren befreit; sie bildeten nach dem Umkrystallisieren aus wenig Alkohol schöne, weiße Blättchen.

Eine Jodbestimmung in diesem Salze führte zu folgendem auf jodwasserstoffsaures Methylamin stimmendem Werte:

0,1752 g Substanz lieferten 0,2580 g AgJ.

Berechnet für CH_6NJ:	Gefunden:
J = 79,85	79,60%

α-Methoxy-ω-brom-äthyl-3,4-dimethoxybenzol:
$(CH_3O)_2.C_6H_3.CH(OCH_3)CH_2Br$.

Ebenso wie in dem Dibromid des 3,4-Dimethoxystyrols das α-Bromatom durch Hydroxyl ersetzt werden kann, ist auch ein Austausch durch die Methoxylgruppe möglich. Kocht man das Dibromid mit der dreifachen Menge Methylalkohol am Rückflußkühler 3 Stunden lang, so wird Bromwasserstoffsäure frei im Sinne folgender Gleichung:

$$(CH_3O)_2.C_6H_3.CHBr—CH_2Br + CH_3.OH = (CH_3O)_2.C_6H_3.CH(OCH_3).CH_2Br + HBr.$$

Man dunstet dann den Alkohol vorsichtig auf dem Wasserbade ab und gießt das Reaktionsprodukt in Wasser, wobei es sich ölig abscheidet.

Der Körper konnte auch bei längerer Aufbewahrung nicht fest erhalten werden.

0,1696 g Substanz lieferten 0,1167 g AgBr.

Berechnet für $C_{11}H_{15}O_3Br$:	Gefunden:
Br = 29,06	29,28%

Eine Reinigung durch Destillation ist nicht möglich, da die Verbindung auch bei der Destillation im Vakuum zerfällt unter Abspaltung von 1 Molekül Methylalkohol. Das Destillat besteht im wesentlichen aus

ω-Brom-3,4-dimethoxy-styrol: $(CH_3O)_2.C_6H_3.CH=CHBr$,

das im Gegensatz zur vorher beschriebenen Verbindung leicht krystallinisch erstarrt.

Nach wiederholtem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol bildet der Körper fast weiße, gut ausgebildete Krystallnadeln vom Schmelzpunkt 65°.

0,1613 g Substanz lieferten 0,1243 g AgBr.

Berechnet für $C_{10}H_{11}BrO_2$:	Gefunden:
Br = 32,89	32,80%

Das Bromatom in dieser Verbindung ist sehr fest gebunden, denn es gelang auf keine Weise, das Brom durch den Methylaminrest zu ersetzen. Selbst bei vielstündigem Erhitzen mit Methylamin auf 160° wurde das bromierte Styrol unverändert zurückgewonnen, bei 200° trat tiefgehende Zersetzung ein.

α-Brom-ω-dibrom-äthyl-3,4-dimethoxybenzol:
$(CH_3O)_2.C_6H_3.CHBr—CHBr_2$.

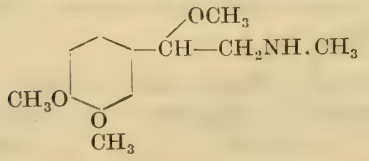
Der Körper wird in quantitativer Ausbeute erhalten, wenn zu einer Lösung von 2,43 g des vorstehend beschriebenen Bromstyrols in 5 ccm Chloroform 1.6 g Brom, ebenfalls in 5 ccm Chloroform gelöst, gegeben werden.

Nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Ligroin schmilzt der Körper bei 91°.

1. 0,0870 g Substanz lieferten 0,1222 g AgBr.
2. 0,1136 g Substanz lieferten 0,1602 g AgBr.

Berechnet für	Gefunden:	
$C_{10}H_{11}Br_3O_2$:	1.	2.
Br = 59,52	59,77	60,01%

Trimethyläther des Adrenalins:



Die Darstellung des Trimethyläthers des Adrenalins erfolgte, indem 10 g des vorher beschriebenen α-Methoxy-ω-brom-äthyl-3,4-dimethoxybenzols mit 7 g einer 33% igen Lösung von Methylamin in absolutem Alkohol im Einschlußrohr 10 Stunden lang auf

110° erhitzt wurden. Der Rohrinhalt bildete eine gelbe, mit Krystallen von bromwasserstoffsaurem Salz durchsetzte Flüssigkeit. Das Reaktionsprodukt hinterblieb beim Eindampfen auf dem Wasserbade als honiggelbe, dicke, in Wasser und Salzsäure lösliche Flüssigkeit. Aus der durch Ausschütteln mit Aether von wenig Nebenprodukten befreiten salzsauren Lösung schied sich auf Zusatz von Natronlauge die Base als Oel ab. Wegen ihrer beträchtlichen Wasserlöslichkeit war häufiges Ausäthern notwendig. Im Vakuum destilliert, bildete die Base ein farbloses Oel vom Siedepunkt 164—166° bei 12 mm Druck.

Infolge der großen Löslichkeit des salzsauren Salzes in Alkohol war es schwierig, kleine Mengen aus Alkohol rein zu erhalten, daher wurde das Salz aus Essigester (im Verhältnis 1 : 100) umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt lag bei 182°.

Das reine salzsaure Salz gibt in 5%iger wässeriger Lösung mit Platinchlorid sofort einen hellgelben krystallinischen Niederschlag. Nach Zusatz von Prikinsäure zu der 5%igen wässerigen Lösung des salzsauren Salzes krystallisierte allmählich ein Pikrat in gelben Rosetten.

Das jodwasserstoffsaure Salz schmilzt bei 163—164°.

Die Analyse des salzsauren Salzes führte zu folgenden Zahlen:

1. 0,1212 g Substanz lieferten 0,2433 g CO_2 und 0,0822 g H_2O.
2. 0,2244 g Substanz lieferten 0,4522 g CO_2 und 0,1491 g H_2O.
3. 0,1976 g Substanz lieferten bei 21° und 758 mm Druck 9,2 ccm N.
4. 0,1474 g Substanz lieferten 0,0796 g AgCl.

Berechnet für $C_{12}H_{19}O_3N.HCl$:		Gefunden:		
	1.	2.	3.	4.
C = 55,05	54,75	54,96%	—	—
H = 7,70	7,59	7,43%	—	—
N = 5,35	—	—	5,39%	—
Cl = 13,55	—	—	—	13,35%

Verhalten des Adrenalintrimethyläthers gegen Jodwasserstoffsäure.

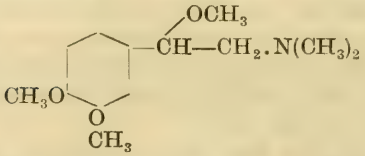
1 g des jodwasserstoffsauren Salzes der Base kochte man mit 4 ccm farbloser Jodwasserstoffsäure vom spezifischen Gewicht 1,68 20 Minuten lang. Es entwich Jodmethyl, gleichzeitig trat Zersetzung unter Abscheidung harziger Massen ein. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt und das Filtrat eingedampft, wobei ein krystallisiertes jodwasserstoffsaures Salz hinterblieb. Dieses wurde durch Anreiben mit Essigester weiß erhalten und

aus wenig Alkohol unter Zusatz von Aether umkrystallisiert. Beim Kochen mit Natronlauge entwickelte sich Methylamin. Eine Jodbestimmung ergab folgenden auf jodwasserstoffsaures Methylamin stimmenden Wert:

0,1550 g Substanz lieferten 0,2283 g AgJ.

Berechnet für $CH_3NH_2.HJ$:	Gefunden:
J = 79,85	79,62%

Trimethyläther des N-Methyladrenalins.



Die Darstellung erfolgte aus 10 g α-Methoxy-ω-brom-äthyl-3,4-dimethoxybenzol und 7 g einer 33% igen Lösung von Dimethylamin in absolutem Alkohol auf dieselbe Art wie die der vorstehend beschriebenen Base. Die Ausbeute war annähernd quantitativ.

Der Körper bildet ein farbloses Oel vom Siedepunkt 155—156° bei 9 mm Druck, er ist mit den organischen Lösungsmitteln mischbar, auch in Wasser beträchtlich löslich. Die Base gibt ein aus Aceton gut krystallisierendes salzsaures Salz, das in Alkohol und Wasser sehr leicht löslich ist.

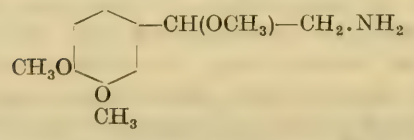
Das salzsaure Salz schmilzt bei 175°.

Zur Analyse gelangte das salzsaure Salz.

0,1363 g Substanz gaben 0,2837 g CO_2 und 0,0990 g H_2O.
0,2472 g Substanz gaben bei 23° und 755 mm Druck 11,2 ccm N.
0,1747 g Substanz gaben 0,0916 g AgCl.

Berechnet für $C_{13}H_{21}O_3N.HCl$:	Gefunden:
C = 57,01	56,77%
H = 8,09	8,12%
N = 5,12	5,12%
Cl = 12,95	12,96%

Trimethyläther des Arterenols:



Der Körper entsteht bei 10 stündigem Erhitzen von 5 g des α-Methoxy-ω-brom-äthyl-3,4-dimethoxybenzols mit 10 g einer ge-

sättigten Lösung von Ammoniak in Alkohol im Einschlußrohr bei 110°.

Die Aufarbeitung erfolgte wie bei den vorstehend beschriebenen Basen. Die Ausbeute jedoch war erheblich schlechter.

Der Körper bildet ein farbloses Oel vom Siedepunkt 164—167° bei 12 mm Druck.

Das aus Aceton umkrystallisierte salzsaure Salz schmilzt gegen 167° unter Zersetzung. Die Zersetzung beginnt bereits bei 150°.

Zur Herstellung des Platindoppelsalzes wurde eine Lösung von 0,24 g des salzsauren Salzes in 2 ccm Wasser mit einer Lösung von 0,3 g Platinchlorid versetzt. Das Platindoppelsalz fiel fast momentan in schönen, gelben Krystallen aus. Ein Schmelzpunkt war nicht festzustellen, bei 160° begann eine Zersetzung.

Analyse des Platindoppelsalzes.

0,1341 g Substanz lieferten 0,1559 g CO_2, 0,0525 g H_2O und 0,0316 g Pt.

Berechnet für $C_{22}H_{36}O_6N_2PtCl_6$:	Gefunden:
C = 31,74	31,71%
H = 4,36	4,37%
Pt = 23,42	23,57%

II. Derivate des Isoeugenolmethyläthers.

(Mitbearbeitet von W. Jacobsohn.)

Isoeugenolmethyläther: $(CH_3O)_2.C_6H_3.CH=CH—CH_3$.

Der Isoeugenolmethyläther ist bereits öfter dargestellt worden. Zweckmäßiger als die bisher für seine Gewinnung gegebenen Vorschriften ist die folgende:

Man löst 100 g Kaliumhydroxyd in 1 l Wasser, fügt 100 g Isoeugenol zu und darauf allmählich unter kräftigem Umschütteln 100 g Dimethylsulfat. Der Isoeugenolmethyläther scheidet sich bald an der Oberfläche als Oelschicht ab. Er destilliert bei 263° als farbloses, stark lichtbrechendes Oel. Ausbeute 85% der Theorie.

Isoeugenolmethylätherdibromid: $(CH_3O).C_6H_3.CHBr.CHBr.CH_3$.

Der Körper ist bereits von Hell und Portmann[1]) erhalten worden. Gute Ausbeuten erzielte man nach folgender Vorschrift:

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **28**, 2090 (1895).

100 g Isoeugenolmethyläther wurden in 30 g Ligroin gelöst und dazu unter Umschwenken und guter Eiskühlung eine Mischung von 90 g Brom und 50 g Ligroin tropfenweise hinzugegeben, bis die Bromfarbe bestehen blieb. Das Dibromid scheidet sich dabei krystallinisch aus. Schmelzpunkt 101°. Ausbeute 90% der Theorie.

α-Oxy-β-brom-dihydroisoeugenolmethyläther (Isoeugenolmethylätherbromhydrin): $(CH_3O)_2.C_6H_3.CH(OH)—CHBr—CH_3$.

Man löst 100 g Isoeugenolmethylätherdibromid in 300 g Aceton und gibt so viel Wasser hinzu, wie ohne bleibende Trübung angängig ist.

Der freiwerdende Bromwasserstoff wird durch allmähliche Zugabe von Calciumkarbonat — 1 Mol. auf 2 Mol. des Dibromids — abgesättigt. Nachdem die Flüssigkeit wieder neutrale Reaktion angenommen hat, wird sie filtriert und in einer Porzellanschale mehrere Tage möglichst kühl stehen gelassen. Nach Verdunstung der Lösungsmittel hinterbleibt der Körper zum Teil in schönen weißen Krystallen, zum Teil als dicker Sirup. Aus letzterem lassen sich beim Verreiben mit einer Mischung gleicher Teile Ligroin und Benzol noch beträchtliche Mengen von Krystallen gewinnen.

Der Körper ist in fast allen Lösungsmitteln sehr leicht, in Ligroin, woraus er sich umkrystallisieren läßt, schwer löslich. Sein Schmelzpunkt liegt bei 78°.

1. 0,1644 g Substanz gaben 0,1829 g AgBr.
2. 0,1687 g Substanz gaben 0,1872 g AgBr.

Berechnet für	Gefunden:	
$C_{11}H_{14}O_2Br_2$:	1.	2.
Br = 47,31	47,34	47,22%

Einwirkung von Methylamin auf das Bromhydrin $(CH_3O)_2.C_6H_3.CH(OH).CHBr.CH_3$.

50 g des Bromhydrins läßt man mit 200 g einer 13%igen Lösung von Methylamin in Alkohol zwei Tage lang stehen. Der beim Abdestillieren auf dem Wasserbade verbleibende Rückstand wird mit 100 g 10%iger Kalilauge aufgenommen, und die alkalische Flüssigkeit wiederholt mit Essigester ausgeschüttelt. Nach dem Abdunsten des Essigesters löst man den Rückstand in der dreifachen Menge Aceton und leitet gasförmige Salzsäure bis zur sauren Reaktion ein. Dabei fallen 42 g eines salzsauren Salzes aus, das sich bei

fraktioniertem Umkrystallisieren aus Alkohol als nahezu einheitlich erweist; nur die letzten geringen Fraktionen zeigen einen niedrigeren Schmelzpunkt, so daß in kleiner Menge vielleicht noch eine zweite Base vorhanden ist. Das reine salzsaure Salz schmilzt bei 205°. Es ist in Alkohol und Wasser leicht löslich, in Aceton unlöslich. Seine Zusammensetzung entspricht der Formel $C_{12}H_{18}O_3N.HCl$.

0,1521 g Substanz gaben 0,3060 g CO_2 und 0,1020 g H_2O.
0,1231 g Substanz gaben bei 15° und 757 mm Druck 5,6 ccm N.

Berechnet für $C_{12}H_{19}O_3N.HCl$:	Gefunden:
C = 55,04	54,87%
H = 7,70	7,50%
N = 5,36.	5,37%

Aus der konzentrierten Lösung des salzsauren Salzes scheidet Kalilauge die freie Base als farbloses, sehr dickes Oel ab, das bei der Destillation unter 18 mm Druck bei 199—200° konstant übergeht und im Laufe einer Woche krystallinisch erstarrt.

Die Base läßt sich aus Aether umkrystallisieren und schmilzt bei 63°. In Alkohol ist sie leicht, in Wasser ziemlich schwer löslich.

1. 0,1884 g Substanz gaben 0,4405 g CO_2 und 0,1385 g H_2O.
2. 0,1923 g Substanz gaben 0,4510 g CO_2 und 0,1427 g H_2O.
3. 0,1868 g Substanz gaben bei 9° und 765 mm Druck 9,2 ccm N.
4. 0,1750 g Substanz gaben bei 12° und 766 mm Druck 8,8 ccm N.

Berechnet für	Gefunden:			
$C_{12}H_{19}O_3N$:	1.	2.	3.	4.
C = 63,96	63,77	63,96%	—	—
H = 8,50	8,22	8,30%	—	—
N = 6,23	—	—	6,00	6,07%

Die Base ist wahrscheinlich nach der Formel

$$(CH_3O)_2.C_6H_3.\overset{\diagup NHCH_3}{CH}—CH(OH)—CH_3$$

konstituiert, mithin als der 3,4-Dimethyläther des β-Methylisoadrenalins zu bezeichnen.

Aufspaltung der Base mit Jodwasserstoff.

Man entfärbt 40 g Jodwasserstoffsäure (spez. Gew. 1,69) durch kurzes Kochen mit etwas rotem Phosphor im Kohlensäurestrome. Sodann läßt man etwas abkühlen, gibt 10 g der vorgenannten Base zu und kocht 20 Minuten lang gelinde am Rück-

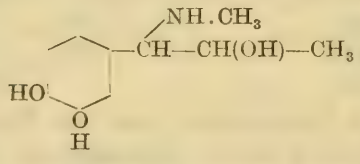
flußkühler, wobei man einen schwachen Kohlensäurestrom durch den Kolben leitet. Darauf stellt man den Kühler schräg und destilliert unter Durchleiten von Kohlensäure 10 ccm ab. Der Kolbeninhalt wird mit etwas Wasser verdünnt, der Phosphor abfiltriert, und das fast farblose Filtrat in den Exsikkator gebracht. Nach einiger Zeit ist das jodwasserstoffsaure Salz der neuen Base in großen Prismen auskrystallisiert. Man spült sie am besten mit Essigäther ab und krystallisiert sie aus Wasser um. Man erhält so ein fast weißes Salz, das gewöhnlich einen Stich ins Graue zeigt. Es schmilzt bei 160° und ist in Alkohol und Wasser leicht löslich, in Essigäther und Aether unlöslich. Seine verdünnte Lösung färbt sich mit Eisenchlorid schön grün, durch Zusatz von Ammoniak schlägt die Farbe in Rotviolett um. Die wässerige Lösung wird durch Kalilauge oder Ammoniak nicht gefällt, färbt sich aber allmählich dunkler. Das Salz besitzt die Zusammensetzung $C_{10}H_{15}O_3N.HJ$.

Zur Analyse wurde die Substanz bei 110° getrocknet.

0,1726 g Substanz gaben 0,2322 g CO_2 und 0,0726 g H_2O.
0,2757 g Substanz gaben bei 766 mm Druck und 18° 10,1 ccm N.
0,1278 g Substanz gaben 0,0922 g AgJ.

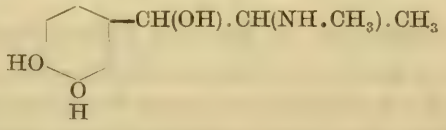
Berechnet für $C_{10}H_{15}O_3N.HJ$:	Gefunden:
C = 36,91	36,69%
H = 4,96	4,71%
N = 4,31	4,33%
J = 39,05	39,00%

Dem Salz dürfte eine Base der folgenden Konstitution



zugrunde liegen, die als β-Methyl-isoadrenalin zu bezeichnen ist.

In einer vor Jahresfrist erschienenen vorläufigen Mitteilung[1]) habe ich derselben Base die isomere Formel



[1]) Apoth.-Ztg. 1909, No. 7.

zugeschrieben und sie als β-Methyladrenalin angesprochen. Die Gründe, die dazu geführt haben, von dieser Ansicht abzugehen, sind hauptsächlich die folgenden:

1. Die Base ist, wie sich aus der Darstellungsweise ergibt, gegen kochende Mineralsäure beständig; Adrenalin und echte Adrenalinderivate, wie der oben beschriebene Trimethyläther, spalten hingegen dabei den Stickstoff als Methylamin ab.

2. Die Base weicht hinsichtlich ihrer physiologischen Wirkung weit vom Adrenalin ab. Herr Professor Kobert in Rostock hatte die Güte, die diesbezüglichen Untersuchungen auszuführen; er teilt darüber mit: Die untersuchte Substanz zeigt folgende Wirkung:

1. Steigert nicht den Blutdruck.
2. Bringt, in großen Dosen wiederholt einem Kaninchen endovenös eingespritzt, nicht die für solche Substanzen typische Veränderung der Gefäßwand der Aorta hervor.
3. Die einzige Aehnlichkeit ist die, daß sie wie Adrenalin auf die Pupille des ausgeschnittenen Froschauges erweiternd wirkt.
4. Irgend welche Krankheitserscheinungen rief die Einspritzung ins Blut nicht hervor.

Nach der übereinstimmenden Ansicht zweier Pharmakologen ist es aber sehr unwahrscheinlich, daß eine Substanz von der Konstitution des β-Methyladrenalins keinerlei blutdrucksteigernde Wirkung mehr zeigen sollte.

Dem widerspricht allerdings eine Angabe von Böttcher[1]), nach der β-Methylsuprarenin die pharmakologische Wirkung des Suprarenins nicht zeigen soll. Es ist indessen sehr zweifelhaft, ob sein Präparat β-Methyladrenalin war; mindestens war es sehr unrein.

Böttcher gewinnt sein β-Methylsuprarenin durch Einwirkung von Methylamin auf das Chlorhydrin $(HO)_2.C_6H_3.CH(OH).CHCl.CH_3$ und nimmt an, daß dabei das Chloratom durch den Methylaminrest ersetzt wird. Ich glaube indessen durch diese Untersuchung gezeigt zu haben, daß Methylamin auf eine Seitenkette, wie sie das von Böttcher verwendete Chlorhydrin enthält, zunächst unter Oxydbildung einwirkt. Was aus einem wahrscheinlich äußerst labilen, Oxyd, wie es aus dem Chlorhydrin

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **42**, 255 (1909).

von Böttcher entstehen würde, und Methylamin sich alles bilden kann, läßt sich garnicht absehen. Tatsächlich ist es Böttcher nicht gelungen bei der Umsetzung von Halogenhydrinen des erwähnten Typus mit Methylamin auch nur einmal eine einheitliche Verbindung zu isolieren, worauf Pauly[1]) in einer Kritik der Arbeit von Böttcher hingewiesen hat.

Einwirkung von Dimethylamin auf das Bromhydrin $(CH_3O)_2.C_6H_3.CH(OH).CHBr.CH_3$.

Die Einwirkung von Dimethylamin auf das genannte Bromhydrin führt zu einer Alkoholbase, der folgende Formel zuzuschreiben sein dürfte:

$$(CH_3O)_2.C_6H_3.\overset{N(CH_3)_2}{\overset{/}{C}}H—CH(OH)—CH_3.$$

Eine Lösung von 12 g Bromhydrin in 22 g Alkohol, 12 g Wasser und 12 g einer 33% igen Lösung von Dimethylamin in Alkohol blieb zwei Tage stehen und wurde dann in der üblichen Weise aufgearbeitet.

Die freie Base bildet einen dicken farblosen Sirup vom Siedepunkt 182° bei 14 mm Druck. Ihr salzsaures Salz krystallisiert gut aus Alkohol. Schmelzpunkt 199—200°. Seine verdünnte wässerige Lösung gab mit Pikrinsäure und Platinchlorid keine Niederschläge.

0,1473 g Substanz gaben 0,3047 g CO_2 und 0,1070 g H_2O.
0,2328 g Substanz gaben bei 20° und 761 mm Druck 9,9 ccm N.

Berechnet für $C_{13}H_{21}O_3N.HCl$:	Gefunden:
C = 56,60	56,42%
H = 8,04	8,13%
N = 5,08	4,96%

III. Derivate des 3,4-Methylendioxystyrols.

(Mitbearbeitet von W. Jacobsohn.)

3,4-Methylendioxystyrol: $(CH_2O_2).C_6H_3.CH=CH_2$.

Die Verbindung wird dargestellt aus Piperonal und Magnesiummethyljodid nach der Grignard'schen Reaktion; bei ge-

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **42**, 484 (1909).

eigneten Versuchsbedingungen erhält man an Stelle des eigentlich zu erwartenden sekundären Alkohols infolge Wasserabspaltung direkt das Styrol. Vorschriften für die Darstellung sind von Klages[1]), von Pauly und Neukam[2]) und von Böttcher[3]) angegeben worden. Am meisten empfehlenswert erscheint die von Böttcher. Die Methode von Klages ist in bezug auf die Ausbeuten unsicher, da im rohen Styrol sich häufig jodhaltige Verbindungen vorfinden, die bei der Destillation im Vakuum Jodwasserstoff liefern, der auf das Styrol polymerisierend einwirkt. — Der Körper bildet in Uebereinstimmung mit den Angaben der genannten Autoren, ein farbloses Oel vom Siedepunkt 107—108° bei 15 mm Druck.

Bisweilen schied sich aus dem rohen Styrol eine feste Substanz ab, die nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol glänzende, weiße Krystalle vom Schmelzpunkt 107° bildete. Die Analyse führte zur Formel $C_{18}H_{18}O_5$:

0,1466 g Substanz lieferten 0,3710 g CO_2 und 0,0755 g HO_2.

Berechnet für $C_{18}H_{18}O_5$:	Gefunden:
C = 68,76	69,02%
H = 5,77	5,76%

Der Körper ist der bereits von Béhal[4]) beobachtete Aether $CH_2<O_2>C_6H_3.CH(CH_3)—O—CH(CH_3).C_6H_3<O_2>CH_2$. Bei vorsichtiger trockener Destillation geht er unter Wasserabspaltung in das Styrol über.

3,4-Methylendioxystyroldibromid: $CH_2<\overset{O}{\underset{O}{}}>C_6H_3.CHBr—CH_2Br$.

Der Körper, der bereits von Barger und Jowett[5]) beschrieben ist, läßt sich in fast quantitativer Ausbeute darstellen, wenn man 10 g 3,4-Methylendioxystyrol mit 30 g Petroläther verdünnt und eine Lösung der berechneten Menge Brom in Petroläther unter Eiskühlung zutropft. Das Dibromid scheidet sich sofort krystallinisch ab. Der Schmelzpunkt des reinen Körpers liegt bei 82—83°.

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **36**, 3595 (1905).
[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **41**, 4151 (1908).
[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **42**, 255 (1909).
[4]) Bull. soc. chim. **(3)**, **26**, 275 (1901).
[5]) Journ. of the chem. Soc. **87**, 967 (1905).

α-Oxy-β-brom-äthyl-3,4-methylendioxy-benzol:

$$CH_2<\begin{matrix}O\\O\end{matrix}>C_6H_3.CH(OH).CH_2Br.$$

Zur Darstellung der Verbindung löst man 20 g 3,4-Methylendioxystyroldibromid in 80 g Aceton und gibt so viel Wasser hinzu, wie ohne bleibende Trübung angängig ist. Nach dem Verdunsten des Acetons bei gewöhnlicher Temperatur hinterbleibt ein schön krystallisierter Körper in guter Ausbeute. Er wird aus wenig Alkohol umkrystallisiert. Sein Schmelzpunkt liegt bei 107° in Uebereinstimmung mit den Angaben von Barger und Jowett[1]).

Einwirkung von Methylamin auf das Bromhydrin

$$CH_2<\begin{matrix}O\\O\end{matrix}>C_6H_3.CH(OH).CH_2Br.$$

Bei der Einwirkung von Methylamin auf das genannte Bromhydrin entstehen zwei isomere Basen der Zusammensetzung $C_{10}H_{13}NO_3$. Von den verschiedenen Versuchen, die zur Klarstellung des Verlaufs der Reaktion gemacht wurden, sei nur der folgende aufgeführt:

30 g Bromhydrin blieben mit 180 g einer 10%igen Lösung von Methylamin in Alkohol drei Tage lang bei Zimmertemperatur stehen. Unter bisweiligem Umschütteln ging das Bromhydrin innerhalb weniger Stunden in Lösung. Sodann wurden Alkohol und Methylamin im Wasserbade abdestilliert, der Rückstand mit 40 ccm Wasser und 3 g Salzsäure (bis zur sauren Reaktion) versetzt, und die entstandene, fast klare, saure, gelbbraune Lösung zweimal mit Aether ausgeschüttelt. Der Aether nahm fast nichts auf. Auf Zusatz von 40 g 50%iger Kalilauge schied sich das Basengemisch ab, das durch viermaliges Ausschütteln mit Aether völlig extrahiert wurde. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit ziemlich viel Kaliumkarbonat wurde der Aether verjagt. Der Rückstand im Gewicht von 23 g ging bei der Destillation im Vakuum von 10 mm zwischen 190—210° über. Bei anderen Darstellungen lag der Siedepunkt meist zwischen 187 und 194°, niemals konnte indessen ein so tiefer Siedepunkt beobachtet werden (170° bei 12—13 mm), wie ihn Pauly und Neukam[2]) angeben, obgleich sie wahr-

[1]) Journ. of the chem. Soc. 87, 967 (1905).
[2]) Ber. d. d. chem. Ges. 41, 4159 (1908).

scheinlich dasselbe Produkt in Händen hatten. Das Destillat bildete einen dicken Sirup, der bei gewöhnlicher Temperatur kaum noch floß. Für die Destillation ist deshalb ein Kolben mit angeschmolzener Vorlage (Schnabelkolben) zu verwenden. Die Menge des erhaltenen Destillats betrug 14 g; mit dem beträchtlichen Rückstand (9 g) von rotbraunem, harzigem Aussehen ließ sich nichts anfangen.

Das Destillat besteht aus zwei Basen, deren Trennung beträchtliche Schwierigkeiten gemacht hat; sie gelang folgendermaßen: Der dicke Sirup (13 g), der absolut keine Neigung zum Krystallisieren hatte, wurde in 40 g Aceton gelöst und durch Einleiten von gasförmiger Salzsäure neutralisiert bezw. schwach angesäuert. Nach zwei Tagen hatten sich 12 g salzsaures Salz abgeschieden. (Wenn man über Impfmaterial verfügt, ist die Acetonlösung leicht zum Krystallisieren zu bringen, die Gewinnung der ersten Krystalle hat indessen viel Geduld erfordert.) Das Salz wurde aus 25 ccm Alkohol umkrystallisiert, wodurch 5,5 g vom Schmelzpunkt 163 bis 165° gewonnen wurden. Aus der Mutterlauge ließ sich eine weitere geringe Menge erhalten. Durch wiederholtes Umkrystallisieren stieg der Schmelzpunkt auf 166—168°. Die Ausbeute an reinem Salz betrug 5,5 g. Es ist wahrscheinlich ein Salz des Isoadrenalinmethylenäthers.

In den alkoholischen Mutterlaugen von diesem krystallinischen Salze befindet sich das Hydrochlorid einer zweiten Base, wahrscheinlich des Adrenalinmethylenäthers, das unter den vorliegenden Bedingungen nicht auskrystallisiert.

Methylenäther des Isoadrenalins:

$$CH_2<\begin{matrix}O\\O\end{matrix}>C_6H_3.CH(NH.CH_3).CH_2OH.$$

Das salzsaure Salz vom Schmelzpunkt 166—168°, wie es nach dem oben mitgeteilten Verfahren gewonnen wurde, gab in verdünnter Lösung weder mit Pikrinsäure noch mit Platinchlorid eine Fällung.

Aus der konzentrierten Lösung des salzsauren Salzes fiel auf Zusatz von Kalilauge die freie Base als Oel aus, das in Aether aufgenommen wurde. Beim Verdunsten des Aethers hinterblieb sie als weiße, feste Krystallmasse. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Essigester oder Ligroin bildete sie Prismen vom Schmelzpunkt 81°.

Die Analyse führte zur Formel $C_{10}H_{13}NO_3$.

0,1225 g Substanz lieferten 0,2768 g CO_2 und 0,0748 g H_2O.
0,1400 g Substanz lieferten bei 24° und 761 mm Druck 8,6 ccm N.

Berechnet für $C_{10}H_{15}NO_3$:	Gefunden:
C = 61,50	61,63%
H = 6,71	6,83%
N = 7,18	7,07%

Methylenäther des Adrenalins:

$$CH_2<\begin{matrix}O\\O\end{matrix}>C_6H_3.CH(OH).CH_2.NH.CH_3.$$

Zur Gewinnung dieser Base wurden die alkoholischen Mutterlaugen, nachdem das vorstehend beschriebene Salz des Isoadrenalinmethylenäthers möglichst auskrystallisiert war, eingedampft, der Rückstand (5,5 g) mit wenig Wasser aufgenommen, die Lösung klar filtriert und ausgeäthert. Der Aether nahm dabei fast nichts auf. Sodann schied man durch Zusatz von 50% iger Kalilauge die basischen Bestandteile ab und schüttelte sie mit Aether aus. Es verblieb nach dem Verdunsten des Aethers wieder ein Gemisch von Isoadrenalinmethylenäther und Adrenalinmethylenäther, in dem aber der letztere jetzt so vorwaltete, daß er im Verlaufe einiger Tage auskrystallisierte. Die Krystalle wurden durch Anreiben mit eiskaltem Essigäther von der Mutterlauge befreit und zweimal aus Essigäther umkrystallisiert. Es wurden so 1,8 g einer Base gewonnen, die bei 95—96° schmolz. Im Gemisch mit der isomeren Base vom Schmelzpunkt 81° trat Schmelzung bereits zwischen 60 und 66° ein.

0,1600 g Substanz lieferten 0,3611 g CO_2 und 0,0975 g H_2O.
0,1314 g Substanz lieferten bei 20° und 749 mm Druck 8,15 ccm N.

Berechnet für $C_{10}H_{13}NO_3$:	Gefunden:
C = 61,50	61,55%
H = 6,71	6,82%
N = 7,18	7,12%

Es sei darauf hingewiesen, daß nicht völlig sicher feststeht, welche von den zwei beschriebenen isomeren Basen der Methylenäther des echten Adrenalins ist. Es sind aber Gründe dafür vorhanden, daß hier die Base vom Schmelzpunkt 95—96° als Derivat des echten Adrenalins bezeichnet worden ist, während die Base vom Schmelzpunkt 81° der Isoreihe zugewiesen wird.

(Schluß folgt.)

Handelsgesellschaft Deutscher Apotheker

m. b. H.

Berlin NW. 87, Dortmunderstr. 11/12

Cöln — Dresden — München

empfiehlt den Herren Apothekenbesitzern folgende **unter eigener Kontrolle** stehende

Medizinal-Weine und Cognacs:

Ungarwein, Sherry, Portwein, Malaga, Bordeaux-, Rhein- und Moselweine, deutsche und französische Cognacs und Schaumweine.

Außer diesen genannten können sämtliche anderen Weine und Spirituosen von der **Handelsgesellschaft** bezogen werden, man verlange ausführliche Preisliste.

Die Lieferung erfolgt für Groß-Berlin frei Haus, nach außerhalb frei Bahnhof Berlin.

Den Mitgliedern der Handelsgesellschaft werden alle gefl. Weineinkäufe bei der Gewinnverteilung in Anrechnung gebracht, weshalb wir bitten, auch den Bedarf in Weinen für den Privatgebrauch bei der Handelsgesellschaft zu decken.

ICHTHYOL.

Der Erfolg des von uns hergestellten speziellen Schwefelpräparats hat viele sogenannte Ersatzmittel hervorgerufen, welche **nicht identisch mit unserem Präparat sind** und welche obendrein unter sich verschieden sind, wofür wir in jedem einzelnen Falle den Beweis antreten können. Da diese angeblichen Ersatzpräparate anscheinend unter Mißbrauch unserer Marken „**Ichthyol**“ und „**Sulfo-ichthyolicum**“ auch manchmal fälschlicherweise mit

Ichthyol

oder

Ammonium sulfo-ichthyolicum

gekennzeichnet werden, trotzdem unter dieser Kennzeichnung nur unser spezielles Erzeugnis, welches einzig und allein allen klinischen Versuchen zugrunde gelegen hat, verstanden wird, so bitten wir um gütige Mitteilung zwecks gerichtlicher Verfolgung, wenn irgendwo tatsächlich solche Unterschiebungen stattfinden.

Ichthyol-Gesellschaft
Cordes, Hermanni & Co.
HAMBURG.

INHALT.

Seite

C. Mannich, Studien in der Reihe des Adrenalins (Schluß) . . 161
VI. Derivate des Isosafrols 166

E. Meininger, Beitrag zur Kenntnis einiger Gummiarten . . . 171

H. Trunkel, Ein einfaches Verfahren zur Gewinnung größerer Mengen Ellagsäure 202

J. Gadamer, Ueber Corydalisalkaloide 204

G. O. Gaebel, Beiträge zur Kenntnis des Corycavins 207

Eingegangene Beiträge.

L. van Itallie, Die Blausäure in der Gattung Thalictrum.

G. Badermann, Die Kultur offizineller Pflanzen in den deutschen Schutzgebieten.

M. Willner, Ueber den Loango-Copal.

Derselbe, Ueber den Sierra-Leone-Copal.

G. Frerichs, Beiträge zur Kenntnis des Berberins (Berberubin).

E. Bierling, K. Pape, A. Viehoever, Wertbestimmung der Cocablätter.

(Geschlossen den I. IV. 1910.)

Diese Zeitschrift erscheint in zwanglosen Heften (in der Regel monatlich einmal) in einem jährlichen Umfange von 40 bis 50 Bogen. Ladenpreis für den Jahrgang Mk. 12,—.

Alle Beiträge für das „Archiv" sind an die

Archiv-Redaktion

Herrn Geh. Reg.-Rat Professor Dr. *E. Schmidt* in Marburg (Hessen) oder Herrn Geh. Med.-Rat Professor Dr. *H. Beckurts* in Braunschweig, alle die Anzeigen u. s. w., überhaupt die Archiv-Verwaltung und den Wohnungswechsel betreffenden Mitteilungen an den

Deutschen Apotheker-Verein

Berlin NW. 87, Levetzowstr. 16b

einzusenden.

Anzeigen.

1/1 Seite zum Preise von M 50.—; 1/2 Seite zum Preise von M 30.—; 1/4 Seite zum Preise von M 20.—; 1/8 Seite zum Preise von M 10.—. Die Grundschrift ist Petit. Beilage-Gebühr für das Tausend der Auflage — 5000 — M 10.—. Für Beilagen, welche nicht dem Format des „Archiv" entsprechen, bleibt besondere Vereinbarung vorbehalten.

Einwirkung von Dimethylamin auf das Bromhydrin

$$CH_2<^{O}_{O}>C_6H_3.CH(OH).CH_2Br.$$

LIBR
NEW
BOTA
GARD

Bei der Einwirkung von Dimethylamin auf das Bromhydrin entstehen ebenfalls z w e i Basen, von denen indessen nur eine in reinem Zustande isoliert wurde; sie gehört vermutlich in die Reihe des Isoadrenalins. Daß bei der Reaktion auch ein Derivat des echten Adrenalins entsteht, wenn auch nicht als Hauptprodukt, konnte indessen indirekt nachgewiesen werden.

24 g Bromhydrin blieben mit 64 ccm Alkohol, 16 ccm Wasser und 24 g einer 33%igen Lösung von Dimethylamin in Alkohol 3 Tage lang bei Zimmertemperatur stehen. Das anfangs am Boden liegende Bromhydrin war schon nach einigen Stunden in Lösung gegangen. Nach dem Abdestillieren des Alkohols und des überschüssigen Dimethylamins wurde der Rückstand in Wasser unter Zugabe von Salzsäure gelöst und die Lösung durch Ausschütteln mit Aether geklärt. Auf Zusatz von Kalilauge fielen die basischen Bestandteile sodann als Oel aus. Sie wurden in Aether aufgenommen und im Vakuum destilliert, wobei zwischen 180 und 190° bei 16 mm Druck 12 g als dicker Sirup übergingen (Schnabelkolben). Dieser Sirup besteht wahrscheinlich aus zwei isomeren Basen,

$$CH_2<^{O}_{O}>C_6H_3.\overset{OH}{\overset{|}{C}}H-CH_2.N(CH_3)_2 \quad \text{und} \quad CH_2<^{O}_{O}>C_6H_3-\overset{N(CH_3)_2}{\overset{|}{C}}H-CH_2.OH,$$

von denen die letztere weitaus überwiegt.

Eine dieser Basen, vermutlich die zweite, ließ sich leicht in reinem Zustande isolieren, indem man einen Teil des Sirups in wenig Alkohol löste, mit Salzsäure neutralisierte und stark abkühlte. Es schied sich ein Salz aus, das rein bei 185—186° schmolz. Seine verdünnte wässerige Lösung wurde weder durch Platinchlorid noch durch Pikrinsäure gefällt.

0,1515 g Substanz gaben 0,0894 g AgCl.

Berechnet für $C_{11}H_{15}O_3N.HCl$:	Gefunden:
Cl = 14,44	14,59%

Die aus dem Salze wieder abgeschiedene freie Base destillierte in einem Vakuum von 16 mm Druck bei 185—186°. Frisch destilliert, bildete sie einen dicken Sirup. Nach einigem Stehen erstarrte sie jedoch und konnte aus Aether umkrystallisiert werden. Sie schmolz bei 88—89°.

0,1548 g Substanz gaben 0,3580 g CO_2 und 0,0992 g H_2O.
0,1611 g Substanz gaben bei 15° und 762 mm Druck 9,0 ccm N.

Berechnet für $C_{11}H_{15}O_3N$:	Gefunden:
C = 63,12	63,07%
H = 7,23	7,17%
N = 6,70	6,64%

Die Base lieferte mit Jodmethyl leicht das jodwasserstoffsaure Salz einer quartären Base, dem folgende Formel

$$CH_2<O_2>C_6H_3.\overset{N(CH_3)_3J}{CH}—CH_2.OH$$

zuzuschreiben wäre. Die Addition von Jodmethyl wurde in der folgenden Weise bewirkt:

Eine Lösung von 2 g der vorstehend beschriebenen Base in 15 ccm Benzol wurde mit Jodmethyl im Ueberschuß versetzt. Es entstand sofort eine Trübung, später erfolgte Ausscheidung einer zähen Masse, die indessen beim Verreiben mit Aether fest wurde. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol schmolz der Körper bei 170°. Die verdünnte wässerige Lösung gab mit Pikrinsäure und Platinchlorid keine Fällung.

0,1050 g Substanz gaben 0,1589 g CO_2 und 0,0500 g H_2O.
0,1593 g Substanz gaben bei 15° und 766 mm Druck 5,4 ccm N.
0,1197 g Substanz gaben 0,0806 g AgJ.

Berechnet für $C_{12}H_{18}O_3NJ$:	Gefunden:
C = 41,01	41,27%
H = 5,17	5,33%
N = 3,99	4,05%
J = 36,16	36,40%

Die bereits oben ausgesprochene Ansicht, daß bei der Einwirkung von Dimethylamin auf das Bromhydrin $CH_2<\overset{O}{\underset{O}{}}>C_6H_3.CH_2.(OH).CH_2.Br$ zwei Basen entstehen, von denen die in geringerer Menge vorhandene ein Derivat des Adrenalins ist, findet durch folgenden Versuch eine Stütze, zu dem das sirupartige Rohprodukt vom Siedepunkt 180—190° (bei 16 mm Druck), wie es nach der mitgeteilten Vorschrift erhalten worden war, verwendet wurde.

Daß in diesem Sirup eine Base der Konstitution $CH_2<\overset{O}{\underset{O}{}}>C_6H_3.CH(OH).CH_2.N(CH_3)_2$, wenn auch nicht als Hauptprodukt, enthalten war, ergibt sich daraus, daß durch Methylierung des alkoholischen Hydroxyls und Addition von

Jodmethyl an das Stickstoffatom eine Verbindung entstand, die sich als identisch erwies mit einem auf anderem Wege erhaltenen Körper, dem zweifellos die Konstitution

$$CH_2{<}\begin{matrix}O\\O\end{matrix}{>}C_6H_3.CH(OCH_3).CH_2.N(CH_3)_3J$$

zukommt. Dieses Salz kann wohl aus einem Derivat des echten Adrenalins, nicht aber des Isoadrenalins entstehen. Aus dem folgenden Schema ist die Reaktionsfolge für jede der beiden isomeren Basen bei der aufeinanderfolgenden Behandlung mit metallischem Natrium und Jodmethyl zu ersehen:

I.
$$CH_2{<}\begin{matrix}O\\O\end{matrix}{>}C_6H_3.CH(OH).CH_2.N(CH_3)_2$$
$$\downarrow Na$$
$$CH_2{<}\begin{matrix}O\\O\end{matrix}{>}C_6H_3.CH(ONa).CH_2.N(CH_3)_2$$
$$\downarrow CH_3J$$
$$CH_2{<}\begin{matrix}O\\O\end{matrix}{>}C_6H_3.CH(OCH_3).CH_2.N(CH_3)_3J$$

II.
$$CH_2{<}\begin{matrix}O\\O\end{matrix}{>}C_6H_3.\overset{N(CH_3)_2}{\overset{/}{CH}}{-}CH_2.OH$$
$$\downarrow Na$$
$$CH_2{<}\begin{matrix}O\\O\end{matrix}{>}C_6H_3.\overset{N(CH_3)_2}{\overset{/}{CH}}{-}CH_2.ONa$$
$$\downarrow CH_3J$$
$$CH_2{<}\begin{matrix}O\\O\end{matrix}{>}C_6H_3.\overset{N(CH_3)_3J}{\overset{/}{CH_2}}{-}CH_2.OCH_3$$

Die experimentelle Ausführung gestaltete sich folgendermaßen:

Eine Lösung von 5 g des rohen Basengemisches in 25 g über Natrium destilliertem Benzol wurde im Einschlußrohr mit 1 g Natrium in Form von feinem Draht versetzt. Sofort begann eine lebhafte Wasserstoffentwickelung. Das Rohr blieb mit einem Chlorcalciumrohr verschlossen, eine Stunde bei Zimmertemperatur stehen, wurde dann evakuiert, zugeschmolzen und 6 Stunden auf 60° erhitzt. Am folgenden Tage hatte die Wasserstoffentwickelung aufgehört, ein großer Teil des Natriums war in Lösung gegangen. Die nach dem Oeffnen der Bombe von dem überschüssigen Natrium — ca. 0,3 g — abfiltrierte Flüssigkeit wurde in einem Einschlußrohr mit 10 g Jodmethyl versetzt und 5 Stunden auf 100° erhitzt. Beim Zusatz des Jodmethyls entstand sofort eine Trübung. Nach dem Erhitzen saß das Reaktionsprodukt als feste, weiße Kruste an den Wandungen des Rohres. Es wurde zunächst mit 10 g Wasser verrieben, abgesaugt, und zur Entfernung des entstandenen Jodnatriums

wiederholt mit wenig Eiswasser nachgewaschen. Durch öfteres Umkrystallisieren aus Alkohol konnte ein einheitlicher Körper in schönen, tafelförmigen Krystallen erhalten werden. Seine Menge betrug 0,9 g. Schmelzpunkt 244° unter Zersetzung. (Vergl. auch S. 166.) Eine viel größere Menge blieb in der Mutterlauge, doch zeigten die sich weiterhin ausscheidenden Krystallisationen einen weit niedrigeren Schmelzpunkt und größere Löslichkeit.

0,1228 g Substanz gaben 0,1933 g CO_2 und 0,0598 g H_2O.
0,1679 g Substanz gaben bei 15° und 761 mm Druck 5,6 ccm N.
0,1249 g Substanz gaben 0,0799 g AgJ.

Berechnet für $C_{13}H_{20}O_3NJ$:		Gefunden:
C	= 42,72	42,93%
H	= 5,52	5,45%
N	= 3,84	3,96%
J	= 34,77	34,58%

ω-Methoxy-ω-bromäthyl-3,4-methylendioxybenzol:

$$CH_2<\begin{matrix}O\\O\end{matrix}>C_6H_3.CH(OCH_3)—CH_2Br.$$

20 g 3,4-Methylendioxystyroldibromid kocht man mit 60 g Methylalkohol 3 Stunden lang am Rückflußkühler. Dann dunstet man den Alkohol auf dem Wasserbade vorsichtig ab und gießt den Rückstand in Wasser. Der Körper scheidet sich ölig ab. Selbst bei 4 mm Druck ist das Oel nicht ganz unzersetzt destillierbar; der Siedepunkt liegt zwischen 167 und 170°. Die Ausbeute beträgt 60% der Theorie.

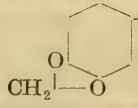
Da der Körper nicht ganz rein erhalten werden konnte, so ergab die Analyse nur annähernd stimmende Zahlen.

0,1507 g Substanz gaben 0,1058 g AgBr.

Berechnet für $C_{10}H_{11}BrO_3$:		Gefunden:
Br	= 30,87	29,88%

Dieses Bromid läßt sich durch Erhitzen mit Aminen leicht in Adrenalinderivate überführen, in denen alle drei Hydroxylgruppen des Adrenalins veräthert sind.

Methyläther des Adrenalin-3,4-methylenäthers:



Die Darstellung erfolgte, indem man 9 g des vorher beschriebenen Methoxybromids mit 6 g einer 33% igen Lösung von Methylamin in absolutem Alkohol im Einschlußrohr zehn Stunden lang auf 110°

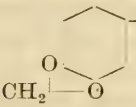
erhitzte. Das Reaktionsprodukt hinterblieb beim Eindampfen des Rohrinhaltes auf dem Wasserbade als braune, in Salzsäure teilweise lösliche Masse. Aus der durch Ausschütteln mit Aether von Nebenprodukten befreiten salzsauren Lösung schied sich auf Zusatz von Natronlauge die Base als Oel ab. Sie wurde in Aether aufgenommen und bildete, im Vakuum destilliert, ein farbloses Oel vom Siedepunkte 175—178° bei 25 mm Druck.

Die in wenig Alkohol gelöste Base wurde mit konzentrierter Salzsäure neutralisiert. Nach einiger Zeit schied sich das salzsaure Salz als rein weißer Körper in dicken Krystallen ab. Es ließ sich aus wenig Alkohol, besser noch aus Aceton umkrystallisieren; sein Schmelzpunkt lag bei 159—160°.

0,1416 g Substanz gaben bei 17° und 755 mm Druck 7,0 ccm N.

Berechnet für $C_{11}H_{15}O_3N.HCl$:	Gefunden:
N = 5,71	5,78%

Methyläther des N-Methyladrenalin-3,4-methylenäthers:



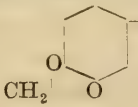
Die Darstellung des Körpers erfolgte aus 10 g des obigen Methoxybromids und 7 g einer 33%igen Lösung von Dimethylamin in absolutem Alkohol auf dieselbe Art, wie die der vorstehend beschriebenen Base. Die Ausbeute war aber weit besser, beinahe quantitativ.

Der Körper bildet ein farbloses Oel vom Siedepunkt 150° bei 16 mm Druck. Das aus Alkohol umkristallisierte salzsaure Salz schmilzt bei 206°. Seine verdünnte, wässerige Lösung wird durch Pikrinsäurelösung gefällt.

0,1382 g Substanz gaben 0,2826 g CO_2 und 0,0858 g H_2O.
0,1791 g Substanz gaben bei 15° und 761 mm Druck 8 ccm N.
0,1432 g Substanz gaben 0,0796 g AgCl.

Berechnet für $C_{12}H_{17}O_3N.HCl$:	Gefunden:
C = 55,47	55,77%
H = 6,99	6,95%
N = 5,40	5,30%
Cl = 13,66	13,74%

Die Base gibt durch Addition von Jodmethyl leicht das Salz einer quartären Base von der Formel



Eine Lösung von 2 g der Base in 15 ccm Benzol wurde mit überschüssigem Jodmethyl versetzt. Es entstand sofort eine dicke, weiße Trübung, die sich bald zu einem weißen Niederschlag verdichtete. Der Körper ließ sich aus Alkohol gut umkrystallisieren. Er bildete schöne, weiße, tafelförmige Krystalle, die sich bei 238° zu bräunen anfingen und bei 244° unter Gasentwickelung schmolzen. Seine wässerige Lösung trübte sich auf Zusatz von Natronlauge nicht.

0,1380 g Substanz gaben 0,2172 g CO_2 und 0,0694 g H_2O.
0,2620 g Substanz gaben bei 15° und 762 mm Druck 8,5 ccm N.
0,1318 g Substanz gaben 0,0845 g AgJ.

Berechnet für $C_{13}H_{20}O_3NJ$:	Gefunden:
C = 42,72	42,93%
H = 5,52	5,63%
N = 3,84	3,85%
J = 34,77	34,65%

Dieses Jodmethylat ist identisch mit der bereits auf Seite 164 erwähnten, auf anderem Wege erhaltenen Verbindung. Das ergibt sich, abgesehen von den Analysenzahlen, aus folgendem Befund:

Beide schmolzen, auch im Gemisch, bei 244° unter Zersetzung, nachdem vorher bei 238° Bräunung eingetreten war. — Beide wurden in verdünnter Lösung durch Pikrinsäure gelb, durch Quecksilberchlorid weiß gefällt. — Mit Pikrolonsäure lieferten beide in Wasser lösliche Salze in dicken, gelben Krystallen, welche sowohl für sich, wie im Gemisch unscharf bei 90° schmolzen.

IV. Derivate des Isosafrols.

(Mitbearbeitet von W. Jacobsohn.)

Isosafroldibromid: $CH_2<\begin{matrix}O\\O\end{matrix}>C_6H_3.CHBr.CHBr.CH_3$.

Das Isosafroldibromid ist bereits von O. Wallach und F. J. Pond[1]) erhalten und als farbloses Oel beschrieben worden. Der Körper ist in Wirklichkeit aber fest und besitzt den Schmelzpunkt 52—53°. Freilich krystallisiert er nur schwierig, wenn man nicht über Impfmaterial verfügt. Gute Resultate erhält man nach folgender Vorschrift:

100 g Isosafrol werden mit 100 g Petroläther verdünnt und dazu bei guter Eiskühlung eine Lösung von 100 g Brom und 100 g Petroläther tropfenweise hinzugegeben. Wird nun sofort mit einigen

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **28**, 2719 (1895).

Krystallen geimpft und in Eis gestellt, so ist die untere aus dem Dibromid bestehende Schicht nach einigen Stunden fest.

0,1626 g Substanz gaben 0,1888 g AgBr.

Berechnet für $C_{10}H_{10}O_2Br_2$:	Gefunden:
Br = 49,66	49,41%

α-Oxy-β-brom-dihydroisosafrol: $CH_2<\begin{matrix}O\\O\end{matrix}>C_6H_3.CH(OH).CHBr.CH_3$.

(Isosafrolbromhydrin).

Zur Darstellung[1]) wurden 100 g festes Isosafroldibromid in 300 g Aceton gelöst und so viel Wasser hinzugegeben, wie ohne bleibende Trübung angängig war. Sofort zeigte sich stark saure Reaktion, da Umsetzung eintrat im Sinne folgender Gleichung:

$$(CH_2O_2)C_6H_3.CHBr.CHBr.CH_3 + H_2O = HBr + (C_2H_2O_2)C_6H_3.CH(OH)CHBr.CH_3.$$

Der frei werdende Bromwasserstoff wurde durch langsame Zugabe von Calciumkarbonat — 1 Mol. auf 2 Mol. Dibromid — neutralisiert. Beim Verdunsten des Acetons durch längeres Stehenlassen schied sich der Körper als schwach gefärbtes Oel ab. Es wurde mit Wasser gewaschen und dann im Vakuumexsikkator getrocknet.

Isosafroloxyd: $CH_2<\begin{matrix}O\\O\end{matrix}>C_6H_3.\overset{\diagup O \diagdown}{CH—CH}.CH_3$.

Der Körper wurde nach der von Hoering[2]) angegebenen Vorschrift durch Erwärmen des α-Oxy-β-brom-dihydroisosafrols mit alkoholischer Kalilauge dargestellt. Er bildete ein fast farbloses Oel vom Siedepunkt 144—148° bei 13 mm Druck.

Einwirkung von Methylamin auf Isosafrolbromhydrin.

Bei der Einwirkung von Methylamin auf Isosafrolbromhydrin entsteht eine Alkoholbase, die wahrscheinlich ein Derivat des Isoadrenalins von der Formel

$$CH_2<\begin{matrix}O\\O\end{matrix}>C_6H_3.\overset{\diagup NH.CH_3}{CH—CH(OH)—CH_3}$$

ist, mithin als der Methylenäther des β-Methylisoadrenalins zu bezeichnen wäre.

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 3468 (1905).
[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 3481 (1905).

Zur Darstellung wurden zahlreiche Versuche unter den verschiedensten Bedingungen angestellt. Die Einwirkung von Methylamin in der Hitze führte nur zu ganz geringen Ausbeuten; besser verlief die Reaktion in der Kälte, doch überschritt auch dann die Ausbeute nicht 40% der Theorie. Die besten Ergebnisse erhielt man nach folgender Vorschrift:

13 g α-Oxy-β-brom-dihydroisosafrol wurden mit 10 g Wasser und 13 g einer 33%igen wässerigen Methylaminlösung 50 Stunden an der Maschine geschüttelt. Das durch dreimaliges Ausschütteln mit Aether erhaltene Reaktionsprodukt wurde sodann im Vakuum destilliert. Bei 14 mm Druck gingen zwischen 175 und 200° 6 g eines farblosen, sehr dicken, kaum fließenden Sirups über, während ca. 2 g braunes Harz zurückblieben. Das Destillat wurde in 20 ccm Aceton gelöst, 2 g 38%ige Salzsäure hinzugegeben und mit 20 ccm Aether versetzt, worauf sich das weiße, salzsaure Salz der Base körnig abschied. Nach dem Auswaschen mit Aceton betrug seine Menge 4,5 g. Aus Alkohol umkrystallisiert, schmolz es bei 225—226° unter Braunfärbung.

Es ist leicht löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Aether und Aceton.

Die aus dem Salz abgeschiedene Base ging bei 17 mm Druck und 186° als farbloser, kaum fließender Sirup ganz konstant über. Im Laufe von einigen Wochen erstarrte sie zu einer Krystallmasse vom Schmelzpunkt 60—63°. Nach dem Umkrystallisieren aus viel Ligroin, wobei sie große Neigung zeigte, flüssig herauszukommen, lag der Schmelzpunkt bei 66°.

Sie ist leicht löslich in Alkohol, Aether, Essigäther und Chloroform, etwas löslich in Wasser, schwer löslich in Petroläther und Ligroin, fast unlöslich in Benzol. Versuche, die Methylendioxygruppe durch Erhitzen mit Salzsäure oder mit alkoholischem Kali aufzuspalten, hatten keinen Erfolg.

0,1304 g Substanz gaben 0,3015 g CO_2 und 0,0836 g H_2O.
0,1360 g Substanz gaben bei 22° und 745 mm Druck 8,2 ccm N.

Berechnet für $C_{11}H_{15}O_3N$:	Gefunden:
C = 63,12	63,06%
H = 7,23	7,17%
N = 6,70	6,89%

Die Base ließ sich noch auf einem zweiten Wege darstellen, nämlich aus dem Isosafroloxyd und Methylamin durch Erhitzen in alkoholischer Lösung.

Einwirkung von Methylamin auf Isosafroloxyd.

6 g Isosafroloxyd wurden mit 6 g einer 33%igen Lösung von Methylamin in absolutem Alkohol sechs Stunden im Bombenrohr auf 100° erhitzt. Es resultierte eine hellgelbe Flüssigkeit, die eingedampft und mit 20 ccm Wasser und 3 ccm 25%iger Salzsäure aufgenommen wurde, wobei unter Erwärmung fast völlige Lösung eintrat. Aus der mit Aether ausgeschüttelten klaren, salzsauren Lösung, schied sich auf Zusatz von Natronlauge die Base als dicker, zäher Sirup ab. Der Siedepunkt lag unter 14 mm Druck bei 181 bis 182°, der Schmelzpunkt der freien Base bei 66°, der des reinen, salzsauren Salzes bei 225—226°. Diese Schmelzpunkte änderten sich nicht, als die Substanzen mit den aus dem Isosafrolbromhydrin und Methylamin erhaltenen entsprechenden Körpern gemischt wurden.

Eine zweite isomere Base scheint sich nicht oder nur in ganz untergeordneter Menge zu bilden.

Einwirkung von Dimethylamin auf Isosafrolbromhydrin.

Der bei der Einwirkung von Dimethylamin auf Isosafrolbromhydrin entstehenden Base kommt vermutlich die folgende Formel

$$CH_2<\begin{matrix}O\\O\end{matrix}>C_6H_3.\overset{N(CH_3)_2}{\overset{/}{C}}H—CH(OH).CH_3$$

zu. Zur Darstellung wurden 12 g Isosafrolbromhydrin mit 22 g Alkohol, 12 g Wasser und 12 g einer 33%igen Dimethylaminlösung in absolutem Alkohol 2 Tage lang bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen und das Reaktionsprodukt in der mehrfach beschriebenen Weise aufgearbeitet.

Das salzsaure Salz der entstandenen Base schmilzt, aus Alkohol krystallisiert, bei 212°.

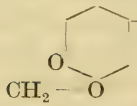
Aus dem salzsauren Salz wurde die freie Base durch Zerlegen mit Alkali zurückgewonnen und im Vakuum destilliert; Siedepunkt 175—176° bei 15 mm Druck. Das Destillat erstarrte bald und konnte dann aus Aether umkrystallisiert werden. Der Schmelzpunkt der reinen Base lag bei 66—68°. Pikrinsäure und Platinchlorid erzeugten in verdünnten Lösungen keine Niederschläge.

0,1583 g Substanz gaben 0,3746 g CO_2 und 0,1076 g H_2O.

0,2402 g Substanz gaben bei 16° und 762 mm Druck 12,8 ccm N.

Berechnet für $C_{12}H_{17}O_3N$:	Gefunden:
C = 64,53	64,54%
H = 7,68	7,60%
N = 6,28	6,31%

α-Methoxy-β-brom-dihydroisosafrol:



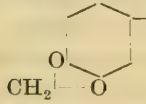
Der Körper wurde nach der von Hoering[1]) gegebenen Vorschrift folgendermaßen dargestellt:

32 g Isosafroldibromid wurden mit 90 g Methylalkohol auf dem Wasserbade drei Stunden lang gekocht, sodann der größte Teil des Alkohols verjagt und der Rückstand in Wasser gegossen. Das ausgeschiedene Oel destillierte nach dem Trocknen mit Kaliumkarbonat unter 4 mm Druck bei 148—149°; bei höherem Druck tritt leicht Zersetzung ein. Der Körper bildete ein gelbliches Oel, nicht, wie in der Literatur angegeben, ein farbloses. Die Ausbeute betrug 90% der Theorie.

0,2374 g Substanz gaben 0,4232 g CO_2 und 0,0974 g H_2O.
0,1391 g Substanz gaben 0,0953 g AgBr.

Berechnet für $C_{11}H_{15}O_3Br$:	Gefunden:
C = 48,34	48,62%
H = 4,80	4,59%
Br = 29,28	29,16%

Methyläther des β-Methyladrenalinmethylenäthers:



24 g α-Methoxy-β-bromdihydroisosafrol und 16 g einer 33%igen Lösung von Methylamin in absolutem Alkohol wurden im Einschlußrohr 6 Stunden auf 120° erhitzt. Der braune Inhalt hinterließ beim Eindampfen einen Sirup, der sich beim Durchrühren mit verdünnter Salzsäure zum Teil löste. Die salzsaure, klare Flüssigkeit wurde mit Aether ausgeschüttelt und darauf mit Natronlauge versetzt, worauf sich die Base als Oel ausschied. Unter 15 mm Druck ging sie bei 158—162° als ölige Flüssigkeit über in einer Menge von nur 1,5 g. Um sie rein zu erhalten, wurde sie in das salzsaure Salz übergeführt,

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 3467 (1905).

das durch Neutralisation der konzentrierten alkoholischen Lösung mit Salzsäure leicht zu erhalten war. Die aus dem Salz wieder abgeschiedene Base destillierte unter 14 mm Druck bei 159—160° als farbloses, nicht sirupartiges Oel. Die Ausbeute betrug nur 1,2 g. Das reine, aus Alkohol umkrystallisierte Salz der Base schmolz bei 202° unter geringer Zersetzung. Seine verdünnte wässerige Lösung wurde durch Pikrinsäure gefällt.

0,1382 g Substanz gaben 0,2813 g CO_2 und 0,0831 g H_2O.
0,1266 g Substanz gaben bei 22° und 739 mm Druck 5,9 ccm N.
0,1124 g Substanz gaben 0,0635 g AgCl.

Berechnet für $C_{12}H_{17}NO_3.HCl$:	Gefunden:
C = 55,47	55,51%
H = 6,99	6,73%
N = 5,40	5,24%
Cl = 13,66	13,97%

Mitteilung aus dem pharmazeutischen Institut
der Universität Straßburg i. E.

Beitrag zur Kenntnis einiger Gummiarten.

Von E. Meininger.

(Auszug aus einer Dissertation, Straßburg 1908.)

(Eingegangen den 13. I. 1910.)

Durchblättert man die Literatur der Gummi- und speziell der Akaziengummiuntersuchungen, so fällt einem auf, daß die meisten derselben mit Gummi ausgeführt worden sind, die nur ihrer mehr oder weniger sicher festgestellten geographischen Provenienz nach bekannt waren. Nun ist aber bekannt, daß in den meisten Fällen solche aus einer Region stammenden Gummi meist Gemenge verschiedener Arten sein können und auch oft tatsächlich sind. Beispielsweise sei hier das australische Gummi erwähnt. Die größte Menge desselben wird von *Acacia pycnantha* geliefert, daneben kommen aber noch in Betracht *Acacia homalophylla*, *A. dealbata*, *A. mollissima*, *A. decurrens* u. a. Es ist also einleuchtend, daß Angaben über chemische resp. physikalische Eigenschaften des australischen Gummis nur dann auf wissenschaftlichen Wert Anspruch

erheben können, wenn bestimmt angegeben werden kann, von welcher der ebengenannten Spezies das untersuchte Material herstammte.

Da in der pharmakognostischen Sammlung des pharmazeutischen Institutes in Straßburg mehrere Gummisorten (hauptsächlich Akaziengummi) ganz bestimmter Abstammung in hinreichender Menge sich vorfanden, so glaubte der Verfasser den obenerwähnten Uebelstand durch eine eingehende Untersuchung einiger dieser Gummi zum Teil wenigstens steuern zu sollen.

In den Bereich dieser Arbeiten wurden die Gummi von *Acacia pycnantha* Benth., *Acacia horrida* Willd., *Acacia arabica* Willd. und dasjenige der Meliacee *Melia Azadirachta* L. gezogen. Außerdem hat sich der Verfasser noch mit dem qualitativen und quantitativen Nachweis des Stickstoffs in den Gummi beschäftigt, wobei außer den schon erwähnten Arten noch die Gummi von *Acacia Senegal*, *Acacia Adansonii*, *Feronia elephantum* und *Anacardium occidentale* Berücksichtigung fanden.

Der Gang dieser Untersuchungen war folgender. Zunächst wurden die allgemeinen physikalischen und chemischen Eigenschaften festgestellt. Sodann wurden die betreffenden Gummi der Hydrolyse unterworfen und nach Möglichkeit die dabei auftretenden einfachen Zuckerarten isoliert resp. mit größtmöglichster Sicherheit nachgewiesen.

Die bei den Untersuchungen angewandten Methoden sind, wenn nicht näher beschrieben, in der Originalarbeit angegeben und sei hiermit auf dieselbe hingewiesen[1]).

I. Gummi von Acacia pycnantha Benth.

Pharmakognosie.

Die Heimat dieses Baumes ist Viktoria und Süd-Australien. Die bis zu 30% Gerbstoff haltende Rinde wird als wichtiges Gerbmaterial in großer Menge nach England exportiert. Das Gummi wird seit dem Jahre 1874 viel importiert und findet meist in der Kattunfabrikation Verwendung.

Das untersuchte Gummi war 1880 aus dem India-Museum in die hiesige Sammlung gelangt.

Es bildet rotbraune, meist halbkugelige Stücke, die von netzartig verbundenen Sprüngen durchsetzt und nur spärlich mit anklebenden Rindenresten behaftet sind. An den frischen Bruchstellen des Gummis lassen sich sehr schön parallele Streifen erkennen.

[1]) „Beitrag zur Kenntnis einiger Gummiarten", Inaug.-Dissert. von Dr. Ernst Meininger, Straßburg 1908.

Feuchtigkeit.

Zunächst wurde der Feuchtigkeitsverlust beim Trocknen über konzentrierter Schwefelsäure im Vakuum und dann durch völliges Austrocknen derselben Proben im Trockenschrank bei 98—100° festgestellt[1]).

1. 1,0665 g Gummi verloren im Vakuum 0,1336 g = 12,52% und im Trockenschrank 0,0103 g = 0,970%, im ganzen also 13,49%.
2. 0,8779 g Gummi verloren im Vakuum 0,1093 g = 12,41% und im Trockenschrank 0,0095 g = 1,122%, im ganzen also 13,53%.
3. 0,8306 g Gummi verloren im Vakuum 0,1045 g = 12,63% und im Trockenschrank 0,0087 g = 1,00%, im ganzen also 13,63%.

Dieses ergibt also im Mittel **13,55**% Gesamtfeuchtigkeit.

Asche.

1. 0,5741 g Gummi[2]) gaben 0,0054 g Asche = 0,94%.
2. 0,5720 g Gummi gaben 0,0052 g Asche = 0,91%.
3. 0,7574 g Gummi gaben 0,0070 g Asche = 0,92%.

Im Durchschnitt also **0,92**% Asche.

Außerdem wurde auch der quantitative Gehalt dieser Asche an Magnesium und Calcium bestimmt und folgende Resultate erhalten:

1. 2,6563 g Gummi gaben 0,00889 g CaO = 0,00635 Ca = 0,24%,
2. 3,4720 g Gummi gaben 0,01439 g CaO = 0,01030 Ca = 0,30%,
3. 2,7222 g Gummi gaben 0,01139 g CaO = 0,00810 Ca = 0,30%,

d. h. im Mittel ein Calciumgehalt von **0,28**%.

1. 3,4720 g Gummi ergaben 0,0212 $Mg_2P_2O_7$ = 0,0046 Magnesium = 0,132%,
2. 2,7222 g Gummi ergaben 0,0147 $Mg_2P_2O_7$ = 0,0031 Magnesium = 0,114%,

oder im Durchschnitt **0,123**% Magnesium.

Die qualitative Untersuchung der Asche ergab in derselben die Gegenwart von viel Calcium, weniger Magnesium und Kalium, ferner Spuren von Eisen und Mangan.

---

[1]) Eine Trocknung bei 110° ließ sich nicht ohne eine durch Braunfärbung sich ankündigende teilweise Zersetzung des Gummis ausführen.

[2]) Es sei gleich hier bemerkt, daß zu den Versuchen stets feinst gepulvertes, also von Rindenstücken möglichst befreites Gummi benützt wurde. Außerdem sind alle quantitativen Bestimmungen mit bei 98—100° getrocknetem Gummi ausgeführt worden, um genauere Resultate zu erzielen.

Löslichkeitsverhältnisse.

Das Gummi von Acacia pycnantha löst sich leicht und schnell in Wasser auf. Den unbedeutenden unlöslichen Anteil desselben ermittelten wir quantitativ so, daß ein bestimmtes Quantum Urgummi in 20 ccm H_2O in verschlossenem Gefäß aufgelöst, nach dem Filtrieren das Filter sorgfältig mit Wasser ausgewaschen wurde und dann Filtrat plus Waschwasser in gewogener Schale eingetrocknet und bei 98—100° zur Gewichtskonstanz gebracht wurden.

1. 0,5126 g Urgummi[1]) erlitten einen Verlust von 0,0726 g = 14,16%, d. h. nach Abzug der Feuchtigkeitsmenge = 0,61% Unlösliches,

2. 0,6935 g Urgummi erlitten einen Verlust von 0,099 g = 14,27%, d. h. nach Abzug der Feuchtigkeitsmenge = 0,72% Unlösliches,

3. 0,6714 g Urgummi erlitten einen Verlust von 0,0949 g = 14,13%, d. h. nach Abzug der Feuchtigkeitsmenge = 0,58% Unlösliches,

d. h. im Mittel **0,64%** unlösliche Bestandteile.

Gegen Essigsäure verhält sich das Gummi je nach der Konzentration verschieden. In 30%iger Säure geht die Auflösung fast völlig, aber langsam, in 60%iger sehr schnell von statten. Eisessig vermag dagegen nur sehr wenig aufzunehmen und zwar ca. 1,50% des Urgummis.

96%iger (Vol.) Spiritus nimmt aus dem Urgummi 0,245% auf, 60%iger (Vol.) Weingeist vermag schon 51,9% und 30%iger (Vol.) 83,23% aufzulösen.

Schleim.

Die Lösung des Gummis in Wasser 1 : 2 ist dunkel gefärbt und wird durch Eisenchlorid- und Boraxlösung verdickt. Mit Bleiessig ist dieser Schleim unter Entstehung einer nur geringen Trübung in allen Verhältnissen mischbar.

Die Lösung reagiert stark sauer. Sie zeigt gegenüber Fehlingscher Lösung beim Erwärmen nur ganz minimale Reduktion. Mit Phenylhydrazinacetatlösung reagiert sie weder in der Kälte noch in der Wärme, wodurch also die Gegenwart einer freien Aldehydgruppe in dem Gummi ausgeschlossen ist.

Der Schleim zeigt gegen Eiweißreagenzien negatives Verhalten. Aber mit einigen Tropfen einer 2%igen weingeistigen Guajakonsäurelösung tritt fast sofort die für die Oxydasen charakteristische

---

[1]) Als Urgummi bezeichnen wir das durch Pulvern und Absieben von Rindenstücken befreite ursprüngliche, nicht getrocknete Gummi.

dunkelblaue Färbung ein. Auch die von Bourquelot[1]) angeführten Unverträglichkeiten des arabischen Gummis mit verschiedenen Arzneimitteln ließen sich hier feststellen.

Spezifische Drehung.

Eine gewisse Menge Urgummi[2]) wird in seiner 10 fachen Menge Wasser aufgelöst, von dieser filtrierten Lösung ein genau gewogener Teil zur Trockne verdampft und der Rückstand bei 98—100° im Trockenschrank zur Gewichtskonstanz gebracht. Aus dem Gewicht der verdampften Lösung und demjenigen des Rückstandes läßt sich nun der Prozentgehalt (= p), d. h. die Anzahl Gramm Gummi in 100,0 g Lösung berechnen.

6,9882 g Urgummi wurden in 70 ccm Wasser gelöst und filtriert 19,5456 g des Filtrates hinterließen nach dem Eindampfen und Trocknen 1,5635 g Rückstand. p also = 7,9992.

Da diese Lösung im 1 dcm-Rohr bei filtriertem Natriumlicht im Polarimeter die Polarisationsebene um 1,60° nach links drehte, so ergab sich daraus bei einem spezifischen Gewicht d = 1,0325, eine spezifische Drehung von:

$$\alpha_D = \frac{100 \times 1{,}60^0}{1 \times 7{,}9992 \times 1{,}0325} = -19{,}39^0.$$

Arabinsäure.

Der von anorganischen Bestandteilen völlig befreite und als Arabinsäure bezeichnete organische Anteil der Gummi wurde bis vor einigen Jahren als einheitlicher, aus C, H und O im Verhältnisse der Kohlehydrate zusammengesetzter Körper aufgefaßt. Infolge der Arbeiten Tschirch's, von denen später die Rede sein wird, ist diese Anschauung stark erschüttert worden. Danach enthalten die Gummi eine stickstoffhaltige Substanz, von denen sie auf keine Art und Weise zu trennen sind. Eben dieser Mangel an einer Trennungsmethode macht es vorläufig zur Unmöglichkeit, Aufklärung darüber zu bringen, in welcher Form oder Verbindung der Stickstoff eigentlich in den Gummi vorliegt. Die von uns ausgeführten, an anderer Stelle dieser Arbeit angegebenen, quantitativen Stickstoff-

---

[1]) Bourquelot, C. R. Soc. biol. 49, S. 25; Journ. de Pharm. et de Chim. 1904, S. 473 und 524.

[2]) Da fast jedes Gummi Spuren von freiem Zucker enthält, welcher die Beobachtung der Drehung beeinflussen kann, so kochen wir das zu untersuchende Gummi stets zuvor mit Weingeist aus.

bestimmungen aber zeigen, daß der Gehalt der Gummi an diesem Elemente nicht zu vernachlässigen ist. Der Zweck, den wir bei der Darstellung der Arabinsäure aus dem Gummi von Acacia pycnantha Benth. und Acacia horrida Willd. verfolgt haben, war durch quantitative Bestimmung des Stickstoffgehaltes derselben, die Höhe des Unterschiedes dieses Gehaltes in gereinigtem und ungereinigtem Gummi festzustellen. Nebenbei wollten wir auch untersuchen, ob die Resultate der Elementaranalysen dieser beiden Arabinsäuren sowohl unter sich als auch mit denjenigen schon früher von anderen Autoren ausgeführten, Uebereinstimmung zeigten.

Die nach dem in der Originalarbeit genau beschriebenen Verfahren erhaltene und bei 98—100° im Trockenschrank getrocknete Arabinsäure wurde im Dennstett'schen Apparat verbrannt.

1. Arabinsäure: 0,1157 g lieferten 0,0638 g H_2O = 6,16% H; 0,1845 g CO_2 = 43,47% C.

2. Arabinsäure: 0,1260 g lieferten 0,0699 g H_2O = 6,21% H; 0,2003 g CO_2 = 43,33% C.

3. Arabinsäure: 0,1407 g lieferten 0,0799 g H_2O = 6,35% H; 0,2259 g CO_2 = 43,77% C.

4. Arabinsäure: 0,1319 g lieferten 0,0739 g H_2O = 6,26% H; 0,2089 g CO_2 = 43,19% C.

Im Mittel: C = **43,44%**; H = **6,24%**; O = **50,32%**.

Zum Auffangen der aus dem Stickstoff des Gummi bei der Verbrennung entstehenden Stickoxyde war der vordere Teil der Verbrennungsröhre mit drei bleidioxydhaltigen Schiffchen beschickt worden.

Den Stickstoffgehalt der Arabinsäure bestimmten wir im Dennstett'schen Apparat nach der Methode von Dumas, wobei der Stickstoff im Schiff'schen-Azotometer über 50% iger Kalilauge aufgefangen wurde. Die Berechnung erfolgte nach der im Lehrbuch von Hans Meyer[1]) angegebenen Formel und Tabelle.

1. 0,0907 g Arabinsäure ergaben 1,1 ccm Stickstoff bei 753 mm und 18° = 1,41% N.

2. 0,1665 g Arabinsäure ergaben 1,6 ccm Stickstoff bei 752 mm und 16° = 1,12% N.

3. 0,1068 g Arabinsäure ergaben 1,3 ccm Stickstoff bei 750 mm und 16,5° = 1,41% N.

Im Mittel: **1,31%** N.

[1]) Hans Meyer, Analyse und Konstitutionsermittelungen organ. Verbindungen, Berlin 1903, S. 103.

Für das ungereinigte, getrocknete Gummi waren die auf dieselbe Art und Weise gefundenen Werte:

1. 0,6608 g Gummi ergaben 13,1 ccm Stickstoff bei 763 mm und 16° = 2,35% N.

2. 0,6291 g Gummi ergaben 11,1 ccm Stickstoff bei 749 mm und 16° = 2,05% N.

3. 0,6393 g Gummi ergaben 11,9 ccm Stickstoff bei 755 mm und 16° = 2,18% N.

Im Mittel: **2,19%** N.

Durch das Reinigungsverfahren ist, wie ersichtlich, der Stickstoffgehalt ganz erheblich gesunken. Diese Tatsache läßt die Vermutung zu, daß die stickstoffhaltige Verbindung, zum Teil wenigstens, nur mechanisch an die Arabinsäure gebunden ist.

Ueber den qualitativen Stickstoffnachweis siehe später.

Acetylverbindung.

Acetylverbindungen von Arabinsäure sind schon von Schützenberger und Naudin[1]) hergestellt worden und zwar das Tetra- und Hexaacetat. Unsere Absicht bei der Darstellung eines Acetylderivates aus dem vorliegenden Gummi war vermittels dieser Verbindung eine Molekulargewichtsbestimmung für die Arabinsäure selbst auszuführen. Dieser Versuch mißlang aber völlig. Die nach der Gefrierpunkterniedrigungsmethode im Beckmann'schen Apparat ausgeführten Bestimmungen ergaben so voneinander abweichende Resultate, daß von einer Veröffentlichung derselben Abstand genommen werden muß.

Das durch 4stündiges Erhitzen von 5,0 g gereinigtem, trockenem Gummi mit 20,0 g Essigsäureanhydrid und 5,0 g frisch geschmolzenem Natriumacetat im Glyzerinbade bei 110—120° und geeigneter Reinigung erhaltene Acetylderivat bildete ein schwach gelblich gefärbtes amorphes Pulver. Dasselbe hinterließ beim Veraschen im Platintiegel keinerlei Rückstand. Dagegen gab es deutlich die Pyrrolprobe auf Stickstoff. In Chloroform und Eisessig war dasselbe sehr gut löslich, gut in Essigäther, gar nicht in Wasser und Aether.

Der in bekannter Weise geführte qualitative Nachweis des Acetyls fiel positiv aus. Quantitativ wurde dessen Bestimmung nach dem Verfahren von Wislicenus[2]) ausgeführt.

---

[1]) Jahresber. d. Pharmazie, 1869, S. 326.

[2]) Wislicenus, Annal. 129, S. 175.

1. Aus 0,4589 g Acetylverbindung wurden 0,42 g Kaliumacetat = 0,26 g Essigsäure = 56,66% erhalten.

2. Aus 0,3891 g Acetylverbindung wurden 0,36 g Kaliumacetat = 0,22 g Essigsäure = 56,54% erhalten.

3. Aus 0,3111 g Acetylverbindung wurden 0,289 g Kaliumacetat = 0,1768 g Essigsäure = 56,84% erhalten.

Im Mittel: **56,68%** Essigsäure.

Die Elementaranalyse der Acetylverbindung, im Dennstett'schen Apparat ausgeführt, ergab folgende Werte:

1. Substanz: 0,1414 g lieferten 0,2534 g CO_2 = 48,87% C; 0,0758 g H_2O = 5,99% H.

2. Substanz: 0,1598 g lieferten 0,2848 g CO_2 = 48,59% C; 0,087 g H_2O = 6,09% H.

3. Substanz: 0,1759 g lieferten 0,3135 g CO_2 = 48,59% C; 0,092 g H_2O = 5,85% H.

Im Mittel: C = **48,68%**; H = **5,98%**; O = **45,34%**.

Die von Schützenberger für das Tetracetat angegebene Formel verlangt:

C = 48,78%; H = 5,69%; O = 45,53%.

Die Stickstoffbestimmungen in dem Acetylderivat haben uns Werte ergeben, die bedeutend höher liegen als diejenigen des Urgummis. Da die erhaltenen Resultate aber beträchtlich voneinander differieren, so sei von einer Veröffentlichung derselben abgesehen.

Es scheint aber, daß durch die Acetylierung eine Anreicherung des Stickstoffs in dem resultierenden Derivat stattfindet. Da wir uns sonst mit keinem Acetylierungsprodukt eines anderen Gummis mehr beschäftigt haben, so sind wir nicht in der Lage, über dieses merkwürdige Verhalten näheres angeben zu können.

Hydrolyse.

Zur Orientierung über die allgemeine Zusammensetzung des Gummis wurde dasselbe zunächst einer Vorprüfung auf Pentosane resp. Methylpentosane und auf Galaktose liefernde Gruppen unterworfen.

Durch Oxydation mit Salpetersäure vom spezifischen Gewicht 1,15 wurde aus dem Gummi ein weißes Krystallmehl erhalten, welches sich leicht als Schleimsäure identifizieren ließ. Zur quantitativen Bestimmung desselben wurde das von Tollens und Creydt[1]) empfohlene Verfahren angewandt.

[1]) Tollens und Creydt, Annal. 227, S. 223; Ber. 19, S. 3115.

1. 5,1526 g getrockneten Gummis lieferten 2,5954 g Schleimsäure = 3,0184 g Galaktan = 58,58% Galaktan.

2. 5,100 g getrockneten Gummis lieferten 2,5642 g Schleimsäure = 2,9822 g Galaktan = 58,47% Galaktan.

3. 4,956 g getrockneten Gummis lieferten 2,5052 g Schleimsäure = 2,9135 g Galaktan = 58,79% Galaktan.

Im Mittel = **58,61%** Galaktan.

Zum qualitativen Nachweis der Pentosane resp. Methylpentosane wurde eine geringe Menge des Gummis mit 12%iger Salzsäure destilliert und mit dem Destillate die entsprechenden Reaktionen ausgeführt. Dieselben fielen positiv aus. Der Nachweis der Methylpentosane gelang bloß spektralanalytisch (nach Widtsoe und Tollens[1]).

Die quantitative Bestimmung geschah nach Tollens durch Wägung des bei der Destillation des Gummis mit 12%iger Salzsäure durch Zersetzung der Pentosane resp. Methylpentosane auftretenden Furfurols resp. Methylfurfurols als Phloroglucid. Die Trennung des Furfurolphloroglucids von dem Methylfurfurolphloroglucid erfolgte nach W. B. Elleth und B. Tollens[2]) durch Behandlung des Gemisches mit 96%igem Spiritus, in welchem bloß das Methylfurfurolphloroglucid löslich ist.

1. 0,7424 g Phloroglucidgemisch hinterließen 0,6924 g Rückstand, demnach in Alkohol gelöst 0,05 g = 6,73%.

2. 0,7104 g Phloroglucidgemisch hinterließen 0,6623 g Rückstand, demnach in Alkohol gelöst 0,048 g = 6,77%.

Im Mittel in Alkohol löslich: 6,75%.

1. 1,1197 g Gummi[3]) gaben 0,2257 g Phloroglucid = 0,2105 g Furfurolphloroglucid = 0,1912 g Pentosan = 17,08%; = 0,0152 g Methylfurfurolphloroglucid = 0,03097 g Methylpentosan = 2,76%.

2. 0,9852 g Gummi gaben 0,1986 g Phloroglucid = 0,1852 g Furfurolphloroglucid = 0,1682 g Pentosan = 17,07%; = 0,0134 g Methylfurfurolphloroglucid = 0,0285 g Methylpentosan = 2,89%.

3. 0,6831 g Gummi gaben 0,1340 g Phloroglucid = 0,1250 g Furfurolphloroglucid = 0,1147 g Pentosan = 16,79%; = 0,009 g Methylfurfurolphloroglucid = 0,0213 g Methylpentosan = 3,12%.

Im Mittel: Pentosan **16,98%**; Methylpentosan **2,92%**.

---

[1]) Ber. XXXIII, S. 148.

[2]) W. B. Elleth und B. Tollens, Ber. XXXVIII, S. 492, und Dissertation Göttingen 1904.

[3]) Dasselbe war durch dreimaliges Fällen der wässerigen Lösung mit Alkohol gereinigt und sodann getrocknet worden.

Zur Hydrolyse wurden 300,0 g Gummi nach Auflösung in 2250 g Wasser mit 180,0 g konzentrierter Schwefelsäure versetzt und 10 Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt. Die erkaltete Flüssigkeit wurde zur Neutralisation der Schwefelsäure mit in H_2O feinst aufgeschlämmtem $BaCO_3$ bis zum Verschwinden der sauren Reaktion auf Lackmus versetzt, wobei statt der berechneten Menge von ca. 360 g ungefähr 450 g benötigt wurden. Das ziemlich baryumhaltige Filtrat wurde im Vakuum konzentriert und durch vorsichtigen Schwefelsäurezusatz bis auf Spuren von Baryum befreit. Die erhaltene, vom nicht unbedeutenden $BaSO_4$ abgetrennte Flüssigkeit, die keine Spur Schwefelsäure mehr enthielt, reagierte auf Lackmuspapier stark sauer. Es müssen sich also bei der Hydrolyse diesem ganzen Verhalten nach nicht unbedeutende Mengen organischer Säuren gebildet haben, womit auch zum Teil der zur Neutralisation benötigte große Ueberschuß an Baryumkarbonat in Beziehung stehen dürfte.

Die im Vakuum eingedampfte Siruplösung wurde durch mehrmaliges Behandeln mit Weingeist von gummiartigen Nebenprodukten befreit.

Der goldgelbe, starke Rechtsdrehung zeigende Sirup erstarrte nach einigem Stehen über konzentrierter H_2SO_4 bald völlig. Die durch Behandeln mit verdünntem Weingeist aus der Masse erhaltenen, durch zweimaliges Umkrystallisieren aus verdünntem Methylalkohol gereinigten Krystalle schmolzen bei 168° und zeigten zu 2,5436 g in 26,0618 g Wasser gelöst und im Polarimeter im 2 dcm-Rohr untersucht, eine Anfangsdrehung von + 21,45° und eine Enddrehung von + 15,05°. Da p = 8,892, d = 1,0385, so folgt:

$$\alpha_D = \frac{100 \times 15{,}05^0}{2 \times 8{,}892 \times 1{,}0385} = + 81{,}49^0.$$

Diese Drehung stimmt mit derjenigen der d-Galaktose gut überein. Die Oxydation einer Probe dieser Krystalle mit HNO_3 ergab ein leicht als Schleimsäure identifizierbares Oxydationsprodukt. Es lag also d-Galaktose vor.

Eine weitere Krystallisation des von obigem Zucker befreiten Sirups gelang trotz Impfung mit Arabinose und Xylose nicht. Zum Nachweis dieser letzteren Zucker schlugen wir deshalb das von Ruff[1]) zur Trennung beider Kohlehydrate empfohlene Verfahren ein. Der genau nach Vorschrift mit Benzylphenylhydrazin behandelte Sirup ergab eine reichliche Ausbeute gelblicher Krystalle

[1]) Ruff, Ber. XXXII, S. 3235.

die nach dreimaligem Umkrystallisieren aus 75%igem Weingeist den konstanten Schmelzpunkt 172,5° zeigten und also mit dem von Ruff für das Hydrazon der l-Arabinose angegebenen gut übereinstimmen. Es gelang uns leicht, aus diesem Hydrazon mittels Formaldehyd diesen Zucker zu regenerieren. 2,5276 g Zucker in 27,0285 g Wasser gelöst, ergaben im Polarimeter im 2 dcm-Rohr eine Anfangsdrehung von + 20,75° und eine Enddrehung von 18,55°. Da p = 8,552, d = 1,0375, so folgt:

$$\alpha_D = \frac{100 \times 18{,}55^\circ}{2 \times 8{,}552 \times 1{,}0375} = + 104{,}53^\circ.$$

Zur Bestätigung unseres Befundes stellten wir noch aus diesem Zucker das Phenylosazon dar. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus heißem Wasser und zuletzt aus Aceton schmolz dasselbe bei 160°. Derselbe Schmelzpunkt kommt zwar auch dem Xylose-Phenylosazon zu. Das Resultat der Drehungsbestimmung schloß aber im vorliegenden Falle Xylose aus. Durch Versetzen des Filtrates des Arabinose-Benzylphenylhydrazones mit viel Wasser gelang es uns nicht, das Hydrazon der Xylose zu erhalten.

Um uns aber über das Vorhandensein resp. Fehlen von Xylose völlige Gewißheit zu verschaffen, unterwarfen wir eine zweite Portion Gummi der Hydrolyse, aber dieses Mal unter Zuhilfenahme von verdünnter Salzsäure. Diese wurde nach beendeter Hydrolyse mit Bleikarbonat als Bleichlorid entfernt, das von diesem Niederschlage durch Filtration befreite Liquidum durch mehrfaches Behandeln mit starkem Alkohol und Eindampfen im Vakuum gereinigt und der zuletzt erhaltene, dieses Mal dunkelgefärbte, Sirup wie oben behandelt. Auch jetzt ließen sich nur d-Galaktose und l-Arabinose nachweisen, nicht aber Xylose.

Um auf etwa in dem Hydrolysesirup vorhandene Glykose oder Lävulose zu prüfen, stellten wir folgende Gärungsprobe an.

Vier Gärgläschen nach Einhorn wurden mit nachstehenden Lösungen und mit je etwas Hefe versehen.

1. Mit destilliertem Wasser zur Kontrolle auf Selbstgärung der angewandten Hefe;
2. mit einer 5%igen Auflösung des Hydrolysesirups in Wasser;
3. mit der Lösung No II unter Zusatz von 1% Dextrose, und
4. mit der Lösung No. II unter Zusatz von 1% Lävulose.

Nach eintägigem Stehen an einem mäßig warmen Orte ließ sich folgendes beobachten.

No. I zeigte keine Spur von Gärung. No. II hatte einige kleine CO_2-Bläschen entwickelt, während No. III stark und No. IV sehr stark in Gärung geraten waren.

Demzufolge schien die Anwesenheit von Dextrose und Lävulose in dem Hydrolysesirup so ziemlich ausgeschlossen.

Das Gummi von *Acacia pycnantha* Benth. besteht also in seiner Hauptsache aus einem Arabo-Galaktan, in welchem die Galaktose liefernden Gruppen vorherrschend sind.

Bei der Ausführung der R u f f'schen Methode (siehe oben) ist uns folgendes aufgefallen:

Die bei den Umkrystallisationen des Arabinose-Benzylphenylhydrazones erhaltenen alkoholischen Waschwässer gaben auf Zusatz von viel Wasser nach längerem Stehen geringe Mengen einer krystallinischen Abscheidung. Durch dreimaliges Reinigen aus 75% igem Alkohol krystallisierte dieselbe in glänzenden, gelblichen Nadeln, die in Aether sich leicht und völlig auflösten. Ihr Schmelzpunkt lag nach öfterem Umkrystallisieren aus verdünntem Weingeist bei 108°. Das Xylose-Benzylphenylhydrazon schmilzt bei 99° und ist ebenfalls in Aether löslich.

Denselben Körper erhielten wir auch durch direktes Ausziehen des frischgefällten und getrockneten Arabinose-Benzylphenylhydrazones mit Aether, Entwässern des Aetherauszuges mit getrocknetem Natriumsulfat, Eindampfen zur staubigen Trockne und nochmaliges Aufnehmen mit alkoholfreiem Aether. Beim langsamen Verdunsten dieser Lösung hinterblieben die obigen Nadeln vom Schmelzpunkt 108°. Die nur geringe Menge, die uns zur Verfügung stand, ließ eine weitere Untersuchung dieser Substanz leider nicht zu.

II. Gummi von Acacia horrida Willd.

Pharmakognosie.

Dieses Gummi ist das Produkt der Mimosacee Acacia horrida Willd., dem Dornbaume, eines im extratropischen Südafrika weit verbreiteten 6—7 m hohen Baumes mit über 1 dm langen, elfenbeinfarbenen, starren Dornen. Die dunkelgraue Rinde ist ihres großen Gerbstoffgehaltes wegen sehr geschätzt. Die makroskopische Untersuchung ist von J. W i e s n e r[1]) ausgeführt worden und sei hiermit auf dieselbe verwiesen.

Die Einfuhr dieses Gummis in größeren Mengen aus Südwestafrika (Angra Pequenna) begann im Frühjahr 1897. Einer pharma-

[1]) J. W i e s n e r, Die Rohstoffe des Pflanzenreichs 1900, S. 97.

zeutischen Anwendung desselben dürfte nichts im Wege stehen, umsomehr die vierte Ausgabe des Deutschen Arzneibuches außer dem Gummi von Acacia Senegal auch dasjenige einiger anderer Acacia-Arten zuläßt. Das Gummi von Acacia horrida stimmt, wie auch schon W i e s n e r bemerkt, und wie wir auf Grund unserer Untersuchungen bestätigen können, in allen wesentlichen Eigenschaften mit den guten Sorten des Senegal- und arabischen Gummis überein.

Die Art und Weise der Untersuchung des vorliegenden Gummis war dieselbe wie bei demjenigen von Acacia pycnantha.

Feuchtigkeit.

1. 0,9790 g Gummi verloren im Vakuum 0,1409 g Wasser = 14,39%; im Trockenschrank 0,0074 g = 0,76%, zusammen 15,15%.
2. 0,9940 g Gummi verloren im Vakuum 0,1452 g Wasser = 14,61%; im Trockenschrank 0,0075 g = 0,76%, zusammen 15,37%.
3. 0,9600 g Gummi verloren im Vakuum 0,1422 g Wasser = 14,81%; im Trockenschrank 0,0065 g = 0,68%, zusammen 15,49%.

Im Mittel: **15,34%** F e u c h t i g k e i t.

Asche.

Die qualitative Zusammensetzung der Asche weicht von der des Gummis von Acacia pycnantha durch das Fehlen von Mangan und durch einen geringen Gehalt an Aluminium ab. Dieses ließ sich durch Glühen der mit verdünnter Kobaltnitratlösung befeuchteten Asche als T h é n a r d's Blau einwandsfrei nachweisen.

1. 0,7118 g Gummi[1]) hinterließen 0,0185 g Asche = 2,60%.
2. 0,7265 g Gummi hinterließen 0,0188 g Asche = 2,59%.
3. 0,7197 g Gummi hinterließen 0,0186 g Asche = 2,58%.

Im Mittel: **2,59%**.

Auch hier wurde der quantitative Gehalt der Asche an Calcium und Magnesium bestimmt.

1. 0,93 g Gummi ➙ 0,0241 g Asche ➙ 0,0134 g CaO = 0,0096 g Ca = 1,032% auf das Gummi berechnet.
2. 1,019 g Gummi ➙ 0,0264 g Asche ➙ 0,0156 g CaO = 0,0111 g Ca = 1,089% auf das Gummi berechnet.

1. Aus dem Filtrate der Calciumbestimmung No. I erhielten wir 0,0153 g Magnesiumpyrophosphat = 0,00335 g Magnesium = 0,36%.
2. Aus dem Filtrate der Calciumbestimmung No. II erhielten wir 0,0154 g Magnesiumpyrophosphat = 0,0034 g Magnesium = 0,330%.

Mittelwert also: **1,06%** Ca und **0,345%** Mg.

---

[1]) Siehe Bemerkung S. 173.

Löslichkeitsverhältnisse.

Das Gummi ist in Wasser sehr schnell und fast ohne Rückstand löslich.

1. 5,020 g Urgummi ergaben einen Verlust von 0,83 g = 16,53%, d. h. 1,19% nach Abzug der im Urgummi enthaltenen Feuchtigkeit.

2. 3,0471 g Urgummi ergaben einen Verlust von 0,4995 g = 16,39%, d. h. 1,05% nach Abzug der Feuchtigkeit.

3. 3,2875 g Urgummi ergaben einen Verlust von 0,5275 g = 16,04%, d. h. 0,70% nach Abzug der Feuchtigkeit.

Im Mittel enthält also das Gummi **0,98**% unlösliche Bestandteile.

Ueber die Löslichkeit des Gummis in Essigsäure siehe nachfolgendes Kapitel.

Spezifische Drehung.

Das Gummi von Acacia horrida ist rechtsdrehend. Die nach dem bei Acacia pycnantha angegebenen Verfahren erhaltene spezifische Drehung betrug + **53,94**°. Denn da p = 8,156 und d = 1,0342 und die Drehung der Lösung (5,0199 Gummi in 47,2405 Wasser) im 1 dcm-Rohr + 4,55° betrug, so war

$$\alpha_D = \frac{100 \times 4{,}55^0}{1 \times 8{,}156 \times 1{,}0342} = + 53{,}94^0.$$

Nach Guichard[1]) wird rechtsdrehendes Gummi von käuflicher, kalter Essigsäure reichlich gelöst. In vorliegendem Falle trifft dies nicht zu. Wie wir feststellten, löst 80% ige Essigsäure im Durchschnitt 2,52% Gummi auf, wasserfreie Essigsäure nur 0,42%.

Schleim.

Die ca. 15% ige Lösung des Gummis reagiert gegenüber Lackmuspapier stark sauer. Bleiacetat ruft in ihr nur auf Zusatz von Ammoniak eine starke Fällung hervor, während Bleiessig schon in ganz verdünnten Lösungen einen dichten, flockigen Niederschlag bewirkt. Der Schleim gibt keine der allgemeinen Eiweißproben. Sein Reduktionsvermögen gegenüber Fehling'scher Lösung ist minimal, gegenüber Silbernitrat null. Durch Borax- und Eisenchloridlösung wird er verdickt. Die Guajakonsäureprobe auf Oxydasen tritt mit vorliegendem Schleim fast augenblicklich und stark auf. Der Enzymgehalt des Gummis äußert sich auch in dem Verhalten seiner Lösung gegenüber den schon bei Acacia pycnantha an betr. Stelle erwähnten Arzneimitteln. Sämtliche dort angeführten Reaktionen treten auch hier ein.

[1]) Guichard, Bull. de la soc. chim. III., 19, 9.

Acetylverbindung.

In betreff der Acetylverbindung verhält sich das Gummi von Acacia horrida anders als dasjenige von Acacia pycnantha. Das genau nach der oben angegebenen Weise erhaltene Reaktionsprodukt bildete ein hellbräunliches Pulver, welches sich weder in Chloroform noch in Aether, Weingeist, Essigäther und Schwefelkohlenstoff löste. Mit Pyridin ging ein minimaler Teil in Lösung, der Rückstand gab mit dem Lösungsmittel eine gallertige Mischung.

Ein neuer Versuch mit der dem Gummi zehnfachen Menge Essigsäureanhydrid führte zu demselben Produkte.

Da uns die Unlöslichkeit des Acetylderivates eine Reinigung desselben zur Unmöglichkeit machte, so unterließen wir eine eingehendere Untersuchung und begnügten uns damit, in bekannter Weise das Acetyl qualitativ zu identifizieren und mittels der Pyrrolprobe einen etwaigen Stickstoffgehalt festzustellen. Beide Versuche fielen positiv aus.

Arabinsäure.

Den organischen Bestandteil des Gummis isolierten wir genau nach der schon für das Gummi von *Acacia pycnantha* benützten Methode. Die so gewonnene Arabinsäure stellt ein leichtes, schneeweißes Pulver dar, welches nur noch Spuren anorganischer Stoffe enthält. In feuchtem Zustande ist es in Wasser mit stark saurer Reaktion löslich, getrocknet quillt dasselbe in Wasser nur noch auf.

Die im Dennstett'schen Apparate ausgeführten Verbrennungen der getrockneten Säure ergaben folgende Werte:

1. Substanz: 0,2115 g lieferten 0,3473 g CO_2 = 44,77% C; 0,1089 g H_2O = 5,76% H.
2. Substanz: 0,1045 g lieferten 0,1708 g CO_2 = 44,58% C; 0,0589 g H_2O = 6,31% H.
3. Substanz: 0,0962 g lieferten 0,1575 g CO_2 = 44,66% C; 0,0560 g H_2O = 6,49% H.

Im Mittel: C = **44,67%**; H = **6,19%**; O = **49,14%**.

Die Formel $C_6H_{10}O_5$ verlangt: C = 44,44%; H = 6,17%; O = 49,39%.

Die für diese Arabinsäure nach der Methode von Dumas ermittelten quantitativen Werte für den Stickstoffgehalt sind:

1. 0,2584 g Arabinsäure lieferten 1,5 ccm Stickstoff bei 747 mm und 14° = 0,68% N.
2. 0,2218 g Arabinsäure lieferten 1,3 ccm Stickstoff bei 740 mm und 15° = 0,68% N.
3. 0,2694 g Arabinsäure lieferten 1,8 ccm Stickstoff bei 744 mm und 14° = 0,78% N.

Im Mittel: **0,71%** N.

Für das ursprüngliche, getrocknete Gummi hatten wir nach derselben Methode folgende Resultate erhalten:

1. 0,5818 g Gummi gaben 7,4 ccm Stickstoff bei 749 mm und 14° = 1,49% N.
2. 0,5501 g Gummi gaben 7,4 ccm Stickstoff bei 750 mm und 15° = 1,57% N.
3. 0,5670 g Gummi gaben 7,2 ccm Stickstoff bei 750 mm und 15° = 1,48% N.

Vergleicht man das aus diesen Zahlen gezogene Mittel = **1,51%** mit dem der Arabinsäure, so bemerkt man auch hier wiederum, daß der Stickstoffgehalt durch den Reinigungsprozeß zurückgegangen ist.

Ueber den qualitativen Nachweis siehe später.

Hydrolyse.

Die Hydrolyse des Gummis von Acacia horrida wurde genau nach der beim australischen Gummi angegebenen Weise ausgeführt. Es wurden wiederum zunächst zur Orientierung über die Gegenwart von Pentosanen resp. Methylpentosanen und von Galaktose liefernden Gruppen einige qualitative Versuche angestellt.

Da dieselben positiv ausfielen, so wurden auch die quantitativen Bestimmungen ausgeführt.

Zu bemerken ist jedoch, daß die zum Nachweis der Methylpentosane angewandte Maquenne'sche Probe (mit starker HCl nach Tollens und Widtsoe) nicht mit dem Destillate selbst gelang, wohl aber, wenn dasselbe mit Aether dreimal ausgeschüttelt, die vereinigten Auszüge mit getrocknetem Natriumsulfat entwässert, die nach dem Verdunsten des Aethers zurückgebliebenen Tröpfchen mit etwas Wasser aufgenommen und mit 1—2 ccm dieser Lösung die Reaktion angestellt wurde. Der Absorptionsstreifen zwischen Grün und Blau war, wenn auch nur schwach, so doch deutlich sichtbar.

1. Aus 1,2341 g getrocknetem Gummi erhielten wir 0,5196 g Phloroglucidgemisch = 0,4664 g Pentosan (im allgemeinen) = 37,79%.
2. Aus 1,2324 g getrocknetem Gummi erhielten wir 0,5181 g Phloroglucidgemisch = 0,4651 g Pentosan (im allgemeinen) = 37,74%.
3. Aus 1,2238 g getrocknetem Gummi erhielten wir 0,5169 g Phloroglucidgemisch = 0,4640 g Pentosan (im allgemeinen) = 37,91%.

An Weingeist gibt dieses Gemisch im Mittel 3,46% ab.

Die Berechnung der quantitativen Bestimmungen der Pentosane und Methylpentosane stellt sich jetzt wie folgt:

ad 1. 0,5196 g Phloroglucidgemisch = 0,5017 g Furfurolphloroglucid = 0,450 g Pentosan = 36,46%; = 0,0179 g Methylfurfurolphloroglucid = 0,0348 g Methylpentosan = 2,82%.

ad 2. 0,5181 g Phloroglucidgemisch = 0,5002 g Furfurolphloroglucid = 0,449 g Pentosan = 36,43%; = 0,0179 g Methylfurfurolphloroglucid = 0,0348 g Methylpentosan = 2,82%.

ad 3. 0,5169 g Phloroglucidgemisch = 0,4990 g Furfurolphloroglucid = 0,448 g Pentosan = 36,61%; = 0,0179 g Methylfurfurolphloroglucid = 0,0348 g Methylpentosan = 2,82%.

Mittelwert: Pentosan **36,50%**; Methylpentosan **2,82%**.

Die durch Oxydation aus dem Gummi erhaltene, als solche in bekannter Weise identifizierte Schleimsäure entsprach einem Durchschnittsgehalt von **27,36%** Galaktan.

1. 5,0784 g Gummi lieferten 1,1864 g Schleimsäure = 1,3798 g Galaktan = 27,17%.

2. 5,0057 g Gummi lieferten 1,1860 g Schleimsäure = 1,3793 g Galaktan = 27,55%.

Die Hydrolyse des Gummis erfolgte wieder mittels Schwefelsäure. Aber statt zu deren Neutralisation, wie beim vorher besprochenen Gummi, Baryumkarbonat anzuwenden, sättigten wir dieselbe in der Hitze mit Calciumkarbonat und filtrierten noch heiß von dem gebildeten Gips ab. Der durch dreimaliges Behandeln mit starkem Alkohol gereinigte, hellgelbe Sirup zeigte selbst nach längerem Stehen keine Neigung zur Krystallisation. Wir griffen daher wieder zur Methode von Ruff[1]). Der Sirup enthielt, wie in bekannter Weise festgestellt wurde, ca. 32% Arabinose (aus dem Pentosangehalt berechnet). 94 g Sirup, der in 480,0 g 75%igem Alkohol gelöst war, wurde mit 40 g Benzylphenylhydrazin versetzt. Die nach einigen Stunden in reichlicher Menge ausgeschiedenen Krystalle zeigten nach erfolgter mehrmaliger Umkrystallisation aus verdünntem Weingeist den konstanten Schmelzpunkt 171°. Durch Zersetzung dieses Hydrazons mit Formaldehyd wurde der darin enthaltene Zucker regeneriert und nach zweimaliger Umkrystallisation aus verdünntem Alkohol und Trocknen zur Polarisation gebracht.

1,7171 g Zucker in 25,3085 g Wasser gelöst, zeigten im 2 dem-Rohr eine Enddrehung von + 13,85°. p = 6,353, d = 1,0355.

Folglich

$$\alpha_D = \frac{100 \times 13{,}85^0}{2 \times 6{,}353 \times 1{,}0355} = + 105{,}27^0$$

[1]) Ruff l. c.

Das aus 1,0 g desselben Zuckers, 2 g salzsaurem Phenylhydrazin, 3,0 g Natriumacetat und 20 ccm Wasser dargestellte Osazon schmolz nach der Reinigung bei 160°. Dem ganzen Verhalten nach war also vorliegender Zucker l-Arabinose. Aus dem Filtrate des Arabinose-Benzylphenylhydrazones gelang es nicht, das Hydrazon der Xylose abzuscheiden. Ebensowenig war uns dieses möglich aus einer zweiten Portion Gummi, die zwar mit Salzsäure hydrolysiert, aber sonst dieselbe Behandlung erfuhr wie die erste, mit Schwefelsäure zersetzte Portion.

Das Gummi hatte bei der Oxydation mit Salpetersäure Schleimsäure ergeben, woraus also Schlüsse auf die Gegenwart von Galaktose zu ziehen waren.

Die Mutterlaugen und alkoholischen Waschwässer der aus beiden Sirupen erhaltenen Arabinose-Benzylphenylhydrazone wurden im Vakuum eingedampft, mit Aether von Hydrazinrückständen etc. befreit, mit dem gleichen Gewichte Formaldehydlösung zur völligen Reinigung eine Stunde auf dem Wasserbade erhitzt und durch mehrmaliges Eindampfen mit Wasser vom überschüssigen Formaldehyd befreit. Der durch diese Behandlung erhaltene gelblich gefärbte Sirup wurde in seinem fünffachen Gewichte Methylalkohol gelöst, aufgekocht und filtriert. Nach zweitägigem Stehen unter öfterem Umschütteln hatte sich ein weißes, krystallinisches Pulver abgesetzt, welches nach dem Abfiltrieren und Auswaschen mit CH_3OH über Schwefelsäure im Vakuum getrocknet wurde.

Zur Polarisation wurden 0,4208 g dieser Substanz in 14,4487 g Wasser gelöst. Die im 1 dcm-Rohr beobachtete Enddrehung betrug $+ 2{,}30°$.

Da p = 2,831 und d = 1,011, so betrug folglich:

$$\alpha_D = \frac{100 \times 2{,}30°}{1 \times 2{,}831 \times 1{,}011} = + 80{,}36°$$

Der Drehung nach lag also hier d-Galaktose vor. Zur Sicherheit stellten wir aus dem Zucker das Methylphenylhydrazon dar.

1,0 g Zucker wurde in 10 g Wasser gelöst, mit 2 g asymm. Methylphenylhydrazin und Spiritus bis zur Klärung versetzt und 5 Minuten auf dem Wasserbade erwärmt. Nach 24 Stunden wurde das ausgefallene Hydrazon abfiltriert und aus absolutem Methylalkohol gereinigt. Der Schmelzpunkt des trockenen Hydrazones lag bei 180°, entsprach somit demjenigen der d-Galaktose.

Bei dieser Hydrolyse haben wir dieselbe Wahrnehmung gemacht, wie bei derjenigen des australischen Gummis. Durch Aus-

äthern des frischgefällten Arabinose-Benzylphenylhydrazones und Verdunsten dieses mit getrocknetem Natriumsulfat entwässerten Auszuges hinterblieb eine geringe Menge einer gelblichen, in Nadeln krystallisierenden Verbindung. Dieselbe zeigte nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus verdünntem Weingeist einen konstanten Schmelzpunkt von 101°. Trotz einstündigem Erhitzen mit der entsprechenden Menge Formaldehydlösung auf dem Wasserbade blieb diese Substanz unverändert. Eine weitere Untersuchung war der geringen Ausbeute wegen unmöglich.

Das Ergebnis der hydrolytischen Spaltung des Gummis von Acacia horrida ergibt, daß dasselbe zum größten Teil aus einem Arabo-Galaktan besteht, in welchem die Arabinose liefernden Gruppen nur wenig überwiegend sind.

III. Gummi von Acacia arabica Willd.

Pharmakognosie.

Stammt von *Acacia arabica* Willd. (*A. nilotica* Del., *Acacia vera* C. D.), einer in Afrika, Arabien und Indien vorkommenden Mimosacee. Anwendung finden außer dem Gummi das Holz, die Rinde (mit 22—31% Gerbstoff) und ebenfalls ihres Gerbstoffgehaltes wegen die Hülsenfrüchte. Das Gummi, auch als Babool-Gummi bezeichnet, bildet vermischt mit den vom Oel befreiten Samen von Sesamum orientale ein Nahrungsmittel, welches von den Eingeborenen für sehr zuträglich gehalten wird.

Zur Untersuchung standen uns zwei Proben zur Verfügung, die beide 1880 aus dem India-Museum in die hiesige Sammlung gelangten. Eine ziemlich reine, aus mittelgroßen Stücken bestehende und eine andere aus großen Klötzen zusammengesetzte Sorte, welche ganz mit Rindenstücken und Erde durchsetzt war. Wir haben nur das bessere Gummi bearbeitet.

Dasselbe bildet mittelgroße, kantige Stücke von dunkelbrauner Farbe und matter Oberfläche. Es bricht leicht und mit muscheligem Bruche. Die einzelnen Stücke sind fast alle mit bis in das Innere der Masse dringenden Rissen durchsetzt.

Feuchtigkeit.

Der Feuchtigkeitsgehalt des Babool-Gummis beträgt im Mittel **14,39%**.

1. 3,025 g Gummi gaben 0,4398 g Wasser ab = 14,54%.
2. 1,978 g Gummi gaben 0,2819 g Wasser ab = 14,25%.
3. 2,051 g Gummi gaben 0,2947 g Wasser ab = 14,37%.

Asche.

Die qualitative Zusammensetzung der Asche entspricht derjenigen des Gummis von *Acacia pycnantha*. Mangan und Aluminium ließen sich nicht nachweisen.

1. Aus 0,9330 g Gummi hinterblieben 0,0230 g Asche = 2,46%
2. Aus 1,0450 g Gummi hinterblieben 0,0248 g Asche = 2,37%

oder durchschnittlich **2,41**% Asche.

1. 2,780 g Gummi ➵ 0,067 g Asche ➵ 0,03159 g CaO ➵ 0,0226 g Ca = 0,82%.

2. 2,182 g Gummi ➵ 0,0526 g Asche ➵ 0,02179 g CaO ➵ 0,0156 g Ca = 0,71%.

Aus dem Filtrate der Calciumbestimmung 1 wurden erhalten 0,01559 g Magnesiumpyrophosphat = 0,00341 g Mg = 0,123%.

Aus dem Filtrate der Calciumbestimmung 2 wurden erhalten 0,00899 g Magnesiumpyrophosphat = 0,00197 g Mg = 0,09%.

Das getrocknete Gummi enthält im Mittel: **0,765**% Ca und **0,106**% Mg.

Löslichkeitsverhältnisse.

Babool-Gummi ist in Wasser nur unvollkommen löslich, zum größten Teil quillt es nur darin auf. Ein quantitatives Abtrennen dieser Gallerte von der Schleimlösung ist mit zu großen Schwierigkeiten verbunden. Es wurde also aus diesem Grunde von einer Bestimmung der Löslichkeit und der spezifischen Drehung Abstand genommen.

Schleim.

Der in Wasser lösliche Anteil des Gummis lenkt die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts ab. Diese Lösung reagiert schwach sauer und wird weder von Bleiacetat, noch von Bleiessig gefällt. Fehling'sche Lösung wird von derselben beim Kochen nur schwach reduziert unter gleichzeitiger Bildung einer flockigen violetten Fällung. Durch Millon's Reagens wird die Gummilösung beim Erwärmen schwach rosa gefärbt. Die Vanillin-HCl-Reaktion tritt ganz schwach ein. Die Guajakonsäureprobe auf Oxydasen fällt positiv aus.

Ueber qualitativen und quantitativen Stickstoffnachweis siehe später.

Von einer Darstellung und Analyse der Arabinsäure und der Acetylverbindung des Babool-Gummis, sowie auch des noch zu besprechenden Melia-Gummis haben wir Abstand genommen, da wir es für zwecklos halten diese Substanzen einer eingehenderen Untersuchung zu unterwerfen, solange nicht über die Bedeutung und die chemische Zugehörigkeit des in denselben enthaltenen Stickstoffs Aufklärung gebracht sein wird.

Hydrolyse.

Durch die gebräuchlichen Methoden wurden in dem Gummi zunächst und mit positivem Erfolg Pentosen und Galaktose qualitativ nachgewiesen. Negativ dagegen fiel der Versuch aus Methylpentosen nachzuweisen.

Die Menge der in der vorliegenden Droge befindlichen Pentosane ermittelten wir in gewohnter Weise durch Zersetzung derselben mit HCl und Wägung des entstandenen Furfurols als Phloroglucid.

1. 0,8163 g Gummi gaben 0,4586 g Phloroglucid = 0,412 g Pentosan = 50,47%,
2. 0,8568 g Gummi gaben 0,4799 g Phloroglucid = 0,431 g Pentosan = 50,30%,
3. 0,8255 g Gummi gaben 0,4650 g Phloroglucid = 0,417 g Pentosan = 50,51%,

d. h. im Mittel: **50,43%** Pentosan im allgemeinen.

Babool-Gummi ist also sehr reich an Pentosane. Es steht in dieser Hinsicht dem von Hauers[1]) untersuchten „La Plata-Gummi" sehr nahe, welches einen Gehalt von 55,31% Pentosane aufweist und dem von Hefelmann[2]) behandelten „Gummi von Argentinien" mit 51,21% Pentosane im allgemeinen.

Der Galaktangehalt, berechnet aus der bei der Oxydation mit Salpetersäure erhaltenen Schleimsäuremenge, beträgt im Mittel **21,85%**.

1. 5,0039 g Gummi lieferten 0,9473 g Schleimsäure = 1,1017 g Galaktan = 22,02%.
2. 5,0148 g Gummi lieferten 0,9349 g Schleimsäure = 1,0873 g Galaktan = 21,68%.

Die eigentliche Hydrolyse erfolgte auch hier in denselben Verhältnissen wie beim australischen Gummi und ebenfalls mit Schwefelsäure. Das nach eintägigem Stehen zum Teil gelöste, zum Teil bloß aufgequollene Gummi wurde zur Befreiung von Rinden- und Blätterresten durch ein feines Sieb gerieben. Zur Neutralisation der H_2SO_4 wurde $CaCO_3$ angewandt. Der erhaltene goldgelbe, klare Sirup ergab mit Arabinose geimpft gute Krystallisation, so daß nach ca. drei Tagen die ganze Masse erstarrt war. Mit verdünntem Weingeist isolierten wir daraus einen Zucker, der getrocknet zu 1,4409 g in 14,3850 g Wasser gelöst und im 1 dcm-

---

[1]) R. Hauers, Dissertation Göttingen 1902.

[2]) Hefelmann, Ztschr. f. öffentl. Chemie 1901, H. 12, Separat-Abdruck.

Rohr polarisiert, nach anfänglicher Multirotation eine konstante Enddrehung von + 9,55° zeigte.

p = 9,105, d = 1,0380, folglich

$$\alpha_D = \frac{100 \times 9{,}55^0}{1 \times 9{,}105 \times 1{,}038} = + 101{,}05^0.$$

Es schien also hier ziemlich reine l-Arabinose vorzuliegen. Diese Vermutung wurde zur Gewißheit durch Herstellung des für diesen Zucker charakteristischen p-Bromphenylhydrazons. 1 g Zucker in 10,0 g Wasser gelöst und mit einer warmen Lösung von 1,20 g p-Bromphenylhydrazin in 4 g 50% iger Essigsäure und 16 g Wasser versetzt, ließ bald eine reichliche Abscheidung gelblicher Nadeln entstehen. Dieselben, zweimal aus 50% igem Alkohol umkrystallisiert und im Exsikkator getrocknet, schmolzen bei bei 160°. Dieser Schmelzpunkt stimmt mit dem des Arabinose-p-Bromphenylhydrazons bei 162° gut überein.

Das wiederum eingedampfte Filtrat der Arabinose gab nach dem Eindampfen mit Xylose geimpft, bald wieder eine Krystallisation. Der aus dieser Masse mit verdünntem Alkohol isolierte Zucker wurde zu 1,341 g in 13,0587 g Wasser gelöst und im Polarimeter im 1 dcm-Rohr untersucht. Die Enddrehung betrug + 8,95°.

p = 9,313, d = 1,0380, folglich

$$\alpha_D = \frac{100 \times 8{,}95^0}{1 \times 9{,}313 \times 1{,}038} = + 92{,}58^0.$$

Dieser Zucker mußte also ein Gemisch sein, und zwar höchstwahrscheinlich von Arabinose mit Galaktose oder vielleicht auch Xylose. Um dies rasch festzustellen, behandelten wir dieses Zuckergemisch nach Ruff[1]) mit Benzylphenylhydrazin. Es gelang uns nur das Hydrazon der Arabinose zu erhalten.

Das im Vakuum eingedampfte Filtrat dieses Zuckergemisches wurde nun mit Galaktose geimpft, wodurch es bald durch Krystallisation fest wurde. Der mit verdünntem Alkohol isolierte Zucker wurde zweimal aus Methylalkohol umkrystallisiert und im Vakuum über H_2SO_4 getrocknet.

0,2124 g desselben in 13,3662 g Wasser gelöst, ergab im 1 dcm-Rohr des Polarimeters eine Enddrehung von + 1,26°.

Aus p = 1,564 und d = 1,005 und dieser Drehung berechnet sich für

$$\alpha_D = \frac{100 \times 1{,}26^0}{1 \times 1{,}564 \times 1{,}005} = + 80{,}16^0.$$

[1]) Ruff, l. c.

Da dieser Zucker durch Oxydation mit Salpetersäure Schleimsäure ergab, so konnte der Drehung gemäß nur d-Galaktose vorliegen.

Vorsichtshalber unterwarfen wir den von der Galaktose befreiten, restierenden Sirup der Behandlung mit Benzylphenylhydrazin zur Prüfung auf Xylose. Aber dieser Versuch verlief erfolglos.

Zur Untersuchung des Hydrolysesirups auf Glykose resp. Lävulose, benutzten wir wiederum die beim australischen Gummi angegebene Gärprobe. Das Resultat war dasselbe wie bei diesem Gummi.

Das Gummi von *Acacia arabica* besteht also in seinem Hauptbestandteil aus einem Galakto-Araban, in welchem die Arabinose liefernden Gruppen stark überwiegen.

IV. Gummi von Melia Azadirachta.

Pharmakognosie.

Dieses 1880 aus dem India-Museum in die hiesige Sammlung gelangte, aus Deccan herrührende Gummi stammt von der Meliacee *Melia Azadirachta* L. (*Melia indica* Brandis, *Azadirachta indica* Juss.) ab, die als immergrüner Baum wild und kultiviert in Indien, Ceylon und im Malayischen Archipel vorkommt. In Indien finden fast alle Teile dieses Baumes als geschätzte Hausmittel Verwendung.

Das Gummi besteht aus kleinen, hellgelben, durchsichtigen, meist erbsengroßen Stücken. Dieselben sind vielfach zu größeren Klumpen zusammengeklebt und dann sehr stark mit Rindenresten durchsetzt. Die kleinen Stücke ähneln vollständig einer guten Sorte Senegal-Gummi. Die Oberfläche ist glänzend. Das Gummi bricht leicht und läßt sich gut zu einem nur schwach gelblich gefärbten Pulver zerstoßen.

Feuchtigkeit.

Der in dem Gummi durch Trocknen bei 98—100° festgestellte Feuchtigkeitsgehalt beträgt im Durchschnitt **15,41%**.

1. 3,0299 g Gummi verloren 0,4767 g Wasser = 15,73%.
2. 1,8130 g Gummi verloren 0,2739 g Wasser = 15,11%.
3. 2,0510 g Gummi verloren 0,3155 g Wasser = 15,38%.

Asche.

Die qualitative Zusammensetzung der Asche entspricht derjenigen des Gummis von Acacia horrida. Die Menge derselben bewegt sich in normalen Grenzen und ergibt im Mittel **2,99%**.

1. 0,5068 g Gummi hinterließen 0,0154 g Rückstand = 3,04%.
2. 0,5171 g Gummi hinterließen 0,0145 g Rückstand = 2,80%.
3. 0,5001 g Gummi hinterließen 0,0156 g Rückstand = 3,12%.

Der Gehalt der Asche an Calcium und Magnesium wurde nach derselben Methode wie beim australischen Gummi ermittelt.

1. 2,829 g Gummi ➵ 0,0846 g Asche ➵ 0,03159 g CaO ➵ 0,0226 g Ca = 0,799% Ca im trockenen Gummi.
2. 3,662 g Gummi ➵ 0,1095 g Asche ➵ 0,03769 g CaO ➵ 0,0269 g Ca = 0,73% Ca im trockenen Gummi.

1. Aus dem Filtrate der Calciumbestimmung No. 1 erhielten wir 0,0374 g Magnesiumpyrophosphat = 0,00818 g Mg = 0,29%.
2. Aus dem Filtrate der Calciumbestimmung No. 2 erhielten wir 0,0498 g Magnesiumpyrophosphat = 0,0109 g Mg = 0,298%.

Trockenes Melia-Gummi enthält im Mittel **0,76**% Ca und **0,294**% Mg.

Löslichkeitsverhältnisse.

Das Melia-Gummi ist von allen von uns untersuchten Gummiarten das am besten und am völligsten lösliche. Der unlösliche Rückstand beträgt nur 0,27% im Durchschnitt.

1. 3,7861 g Gummi ergaben einen Verlust von 0,5941 g = 15,66%, nach Abzug des Feuchtigkeitsgehaltes = 0,25%.
2. 3,5037 g Gummi ergaben einen Verlust von 0,5502 g = 15,70%, nach Abzug des Feuchtigkeitsgehaltes = 0,29%.

Spezifische Drehung.

Melia-Gummi ist linksdrehend und zwar beträgt die spezifische Drehung — **57,16**°.

3,7861 g Urgummi wurden in 36,915 g Wasser gelöst, filtriert und 19,2872 g des Filtrates zur Trockne verdampft. Der bei 98—100° getrocknete Rückstand betrug 1,5349 g, wonach p = 7,958 wird. Die durch diese Lösung verursachte Ablenkung der Polarisationsebene im 2 dcm-Rohr betrug — 9,4°.

Da d = 1,0332, so ergibt sich für

$$\alpha_D = \frac{100 \times 9{,}4^0}{2 \times 7{,}958 \times 1{,}0332} = -\,57{,}16^0$$

Schleim.

Die Versuche wurden mit einem ca. 15%igen Schleim angestellt. Derselbe reagiert sauer. Mit Bleiacetatlösung klar mischbar, wird er von Bleiessig noch in großer Verdünnung flockig gefällt. Mit Fehling'scher Lösung tritt beim Aufkochen eine minimale Reduktion auf unter gleichzeitiger Entstehung violetter Flocken. Eisenchloridlösung erzeugt eine Abscheidung gelatinöser Flocken. Der Schleim gibt sofort und sehr intensiv die Oxydasenreaktion mit Guajakonsäure. Ein merkwürdiges Verhalten zeigt

die Gummilösung gegen Eiweißreagenzien. Mit Millon's Reagens fällt ein weißer, im Ueberschuß desselben wieder löslicher Niederschlag aus, und beim Kochen dieser klaren Lösung färbt sie sich stark violettrot unter Bildung gleichgefärbter Flocken. Die Biuretprobe fällt positiv aus. Ebenso die Rosenthaler'sche Vanillin-HCl-Reaktion. Beim Kochen mit einigen Tropfen Salpetersäure fallen gelbe Flocken aus.

Ueber den qualitativen und quantitativen Stickstoffnachweis siehe später.

Hydrolyse.

Durch Oxydation des Gummis mit Salpetersäure entstand Schleimsäure, die auf bekannte Weise identifiziert wurde. Die quantitative Bestimmung derselben gestattete einen Durchschnittsgehalt von **11,11%** Galaktan in dem Gummi festzustellen.

1. 5,0036 g Gummi gaben 0,4786 g Schleimsäure = 0,5566 g Galaktan = 11,12%.
2. 5,0046 g Gummi gaben 0,4778 g Schleimsäure = 0,5557 g Galaktan = 11,10%.

Bei der Behandlung mit Salpetersäure schäumt das Melia-Gummi zunächst sehr stark, und erst nach ca. halbstündigem Erhitzen hört diese Erscheinung auf. Dieselbe Beobachtung haben wir auch bei der Zersetzung des Gummis mit verdünnter HCl zum Pentosennachweis gemacht. Die ersten Kubikzentimeter des Destillates mußten drei- bis viermal in den Destillationskolben zurückgegeben werden, bis daß ein klares, schaumfreies Destillat überging.

Der Pentosennachweis, der positiv ausfiel, gestaltete sich wie schon mehrmals angeführt.

1. Aus 0,6516 g Gummi erhielten wir 0,1879 g Phloroglucid = 0,171 g Pentosan = 26,24%.
2. Aus 0,5729 g Gummi erhielten wir 0,1642 g Phloroglucid = 0,151 g Pentosan = 26,36%.
3. Aus 0,5530 g Gummi erhielten wir 0,1576 g Phloroglucid = 0,145 g Pentosan = 26,22%.

Durchschnittlich also **26,27%** Pentosan.

Zur eigentlichen Hydrolyse wandten wir auch dieses Mal Schwefelsäure an. Die Mengenverhältnisse waren 150 g Gummi, 1200 g Wasser und 37,5 g konzentrierte H_2SO_4. Auffallend war, daß dieses Gemisch nach mehrstündigem Erhitzen auf dem Wasserbade so gelatinös wurde, daß sich dasselbe kaum im Kolben umschütteln ließ. Nur nach nochmaliger Zugabe von 37,5 g Schwefelsäure und weiterem Erhitzen wurde diese Masse wieder dünn-

flüssiger und auch die Schaumbildung beim Umschütteln war auf ein Minimum gesunken.

Der nach dem Abstumpfen der Säure mit $CaCO_3$ und Reinigung des Liquidums mit starkem Alkohol resultierende Sirup war sehr dunkel gefärbt und trotz Impfung mit Xylose und Arabinose nicht zur Krystallisation zu bringen.

Das Gelatinieren des Schleimes von Melia Azadirachta beim Kochen mit verdünnter Säure ist unserer Ansicht nach höchst wahrscheinlich auf den nicht unbedeutenden Gehalt dieses Gummis an Eiweißstoffen zurückzuführen.

Zur Kontrolle auf Glykose resp. Lävulose benutzten wir die schon mehrmals erwähnte Gärprobe. Dieselbe fiel aber negativ aus.

Zur Isolierung der Pentosen schlugen wir wieder den von Ruff[1]) empfohlenen Weg mit Benzylphenylhydrazin ein. Es gelang uns die Abscheidung eines Benzylphenylhydrazons vom Schmelzpunkt 170°. Durch Zersetzung desselben mit Formaldehyd konnten wir den in demselben gebundenen Zucker regenerieren. Durch zweimaliges Zerreiben desselben mit starkem Alkohol war derselbe so rein weiß, daß er nach mehrtägigem Trocknen über H_2SO_4 zur Polarisation gebracht werden konnte.

0,2409 g Zucker in 13,1557 g Wasser gelöst, zeigte im 1 dem-Rohr im Polarimeter untersucht eine Enddrehung von + 1,90°.

Da p = 1,798 und d = 1,008, so war

$$\alpha_D = \frac{100 \times 1{,}90^0}{1 \times 1{,}798 \times 1{,}008} = + 104{,}83^0,$$

entsprach also der spezifischen Drehung der l-Arabinose. Zur Bestätigung dieses Befundes stellten wir aus 0,2 g Zucker 5,0 g Wasser, 0,25 g p-Bromphenylhydrazin und 0,5 g Essigsäure das für die l-Arabinose charakteristische, bei 162° schmelzende p-Bromphenylhydrazon dar. Das erhaltene, gereinigte Produkt zeigte ebenfalls den Schmelzpunkt 162°. Damit war also l-Arabinose einwandsfrei nachgewiesen.

Aus dem Filtrate des Arabinose-Benzylphenylhydrazons ließ sich auf keine Weise das Hydrazon der Xylose erhalten.

In dem Hydrolysesirup mußte, der Bildung der Schleimsäure bei der Oxydation mit HNO_3 entsprechend, noch Galaktose enthalten sein. Es gelang aber nicht dieselbe durch Krystallisation oder durch Abscheidung mit Methylalkohol zu isolieren. Wir schieden nun diesen Zucker als α-Methylphenylhydrazon ab und regenerierten denselben durch Zersetzung seines Hydrazons mit Formaldehyd.

[1]) Ruff l. c.

25 g Sirup wurden in 35 g Wasser gelöst und mit 10 g α-Methylphenylhydrazin versetzt. Die durch Zusatz von Alkohol geklärte Mischung gab nach kurzem Erwärmen bald eine reichliche Abscheidung weißer Krystalle, die nach mehrmaliger Umkrystallisation aus absolutem CH_3OH und Trocknen über konzentrierte H_2SO_4 bei 180° schmolzen. Es ist dies der für das Galaktosehydrazon angegebene Schmelzpunkt. Durch Zersetzung dieser Verbindung mit der nötigen Menge Formaldehyd vermochten wir den Zucker zu regenerieren.

0,500 g des regenerierten, getrockneten Zuckers drehten in 13,565 g Wasser gelöst im 1 dcm-Rohr die Polarisationsebene nach 24 Stunden um + 2,90°.

p = 3,555, d = 1,014, folglich

$$\alpha_D = \frac{100 \times 2{,}90^0}{1 \times 3{,}555 \times 1{,}014} = + 80{,}45^0.$$

Also lag auch hier d-Galaktose vor. Das in dem Gummi von Melia Azadirachta befindliche Kohlehydrat ist ein aus l-Arabinose und d-Galaktose zusammengesetztes Galakto-Araban, in welchem Galaktan und Araban ungefähr im Verhältnis von 1 : 2 stehen.

Welche Bewandnis es aber mit dem hohen Stickstoffgehalt[1]) dieses Gummis hat, und welches die Natur dieser stickstoffhaltigen Substanz ist, darüber läßt sich zurzeit, mangels einer Methode zur Isolierung derselben, noch kein Aufschluß geben.

Ueber den Stickstoffgehalt der Gummi.

Auf Grund eingehender Versuche kommt Tschirch[2]) zu dem Ergebnis, daß alle von ihm untersuchten Gummi eine stickstoffhaltige, durch die Lassaigne'sche Methode und ihre Modifikationen nicht nachweisbare, beim Erhitzen mit Kali Pyrrol liefernde Substanz enthält. Demgegenüber aber behauptet Bach[3]), daß der Nachweis des Stickstoffs in den Gummi nach Lassaigne gelingt, wenn man statt Natrium Kalium, und zwar in ziemlicher Menge anwendet. Es erschien uns interessant, diese Behauptung an dem uns zur Verfügung stehenden Gummimaterial nachzuprüfen. Wir sind zu dem Ergebnis gekommen, daß die Lassaigne'sche Probe mit Natrium ausgeführt in einigen Fällen, mit Kalium dagegen stets positiv ausfällt. Es muß bemerkt werden, daß die

[1]) Siehe folgendes Kapitel.

[2]) Tschirch und Stevens, Pharm. Zentralh. 1905, S. 501.

[3]) Bach, Ber. XXXXI, S. 226.

Bildung von Berlinerblau bei den Versuchen mit Natrium stets längere Zeit beanspruchte, ausgenommen bei *Melia Azadirachta*, wo der Niederschlag sofort entstand und bei *Acacia Adansonii*, wo die Reaktion bereits nach einigen Minuten eintrat.

Untersuchte Gummiarten	Pyrrol-Probe	Lassaigne'sche Probe mit Kalium	Lassaigne'sche Probe mit Natrium
Acacia Adansonii . . .	Stark positiv	Stark positiv	Stark positiv
Acacia arabica	Positiv	Positiv	Negativ
Acacia horrida	„	Schwach positiv	Schwach positiv
Acacia pycnantha . .	„	„	Negativ
Acacia Senegal	„	Positiv	Positiv
Anacardium occidentale	„	„	„
Feronia elephantum . .	„	„	Negativ
Melia Azadirachta . .	Sehr stark positiv	Sehr stark positiv	Sehr stark positiv[1])

Ferner erschien es uns nicht unwichtig, quantitativ festzustellen, in welchen Grenzen sich der Stickstoffgehalt der einzelnen Gummiarten bewegt. In der Literatur finden sich nur spärliche Angaben über diese Frage.

So hat S. Rideal[2]) einige Gummi indischer Herkunft auf ihren Stickstoffgehalt geprüft, dabei aber niedrige Werte erhalten, die mit den unserigen, z. B. für Acacia arabica, in gar keinem Verhältnisse stehen. Rideal fand 0,031% N, wir dagegen 1,39%.

K. Kandelaki[3]) hat den Stickstoffgehalt einiger Gummiharze nach dem Verfahren von Will-Varentrapp festgestellt. Seine Werte schwanken zwischen 1 und 3% N.

Unsere Bestimmungen erfolgten durchweg nach der Methode von Dumas, und zwar im Dennstedt'schen Apparat. Der im Azotometer von Schiff über 50%iger KOH aufgefangene Stickstoff wurde nach den von Hans Meyer[4]) angegebenen Tabellen berechnet.

Die zur Analyse gebrachten Gummi waren alle zunächst feinst gepulvert und bei 98—100° vollständig getrocknet worden.

Der besseren Uebersicht halber sind die erhaltenen Resultate tabellarisch geordnet.

---

[1]) Schwefelnachweis durch die Hepar-Reaktion sehr deutlich.

[2]) S. Rideal, The Pharm. Journ. and Transact. 1892, No. 1148, 1073.

[3]) K. Kandelaki, Farmaz. Journ. 1900, S. 273. Ausz. Jahresber. d. Pharm. 1900, S. 31.

[4]) Hans Meyer l. c.

Untersuchtes Gummi (resp. Derivat)	Feuchtigkeitsgehalt	Angew. Menge in Grammen	Resultate in Kubikzentimetern und in Gramm-Prozenten	Druck	Temperatur	Mittel
Acacia pycnantha Benth.	13,55%	0,6608	13,1 ccm = 2,35 % g	763	16°	
(1880 aus dem India-Museum)		0,6291	11,1 „ = 2,05 „	749	16°	2,19% N
		0,6393	11,9 „ = 2,18 „	755	16°	
Arabinsäure aus Acacia pycnantha	—	0,0907	1,1 „ = 1,41 „	753	18°	
		0,1665	1,6 „ = 1,12 „	752	16°	1,31% N
		0,1068	1,3 „ = 1,41 „	750	16,5°	
Acacia horrida Willd.	15,34%	0,5818	7,4 „ = 1,49 „	749	14°	
(Straßburger Sammlung)		0,5501	7,4 „ = 1,57 „	750	15°	1,51% N
		0,5670	7,2 „ = 1,48 „	750	15°	
Arabinsäure aus Acacia horrida	—	0,2584	1,5 „ = 0,68 „	747	14°	
		0,2218	1,3 „ = 0,68 „	740	15°	0,71% N
		0,2694	1,8 „ = 0,78 „	744	14°	
Acacia Adansonii	14,82%	0,4646	7,6 „ = 1,89 „	742	15°	
(Straßburger Sammlung)		0,4065	7,4 „ = 2,10 „	741	15°	1,93% N
		0,4165	6,5 „ = 1,80 „	741	15°	
Acacia arabica Willd.	14,39%	0,6344	8,3 „ = 1,53 „	749	14°	
(1880 aus dem India-Museum)		0,5359	6,4 „ = 1,40 „	749	14°	1,39% N
		0,4787	5,1 „ = 1,24 „	748	15°	
Acacia Senegal	15,49%	0,5659	9,2 „ = 1,89 „	748	15°	
(Straßburger Sammlung)		0,5489	7,0 „ = 1,49 „	749	15°	1,81% N
		0,6676	11,8 „ = 2,06 „	747	15°	
Melia Azadirachta L.	15,41%	0,3940	14,9 „ = 4,40 „	751	17°	
(Aus dem India-Museum)		0,2783	10,6 „ = 4,44 „	753	17°	4,49% N
		0,6574	26,2 „ = 4,64 „	752	17°	
Feronia elephantum Corr.	15,90%	0,5378	7,5 „ = 1,64 „	758	17°	
(Waring'sche Sammlung)		0,6397	8,3 „ = 1,52 „	759	18°	1,57% N
		0,6963	9,2 „ = 1,55 „	759	18°	
Anacardium occidentale	13,88%	0,6283	6,7 „ = 1,25 „	758	18°	
(Straßburger Sammlung)		0,4382	3,1 „ = 0,83 „	758	18°	0,92% N
		0,4123	2,4 „ = 0,68 „	758	18°	

Uebersicht über die Unter-

Untersuchte Gummiart	Familie (oder Bezugsort)	Forscher	(Spez.) Drehung
Manganifera indica L.	Anacardiaceen	P. Lemeland	links
Rhus vernicifera DC..	,,	Tschirch	—
Chagual-Gummi, Puya-Arten .	Bromeliaceen	Winterstein	—
Cochlospermum Gossypium DC.	Cochlospermaceen	P. Lemeland	+ 77,15
Arabisches Gummi	Leguminosen (Mimosoideen)	E. Votocek R. Vontracek	— —
Acacia arabica Willd.	,,	E. Meininger	rechts
Acacia decurrens	,,	W. E. Stone	links
Acacia horrida Willd.	,,	E. Meininger	+ 53,94
Acacia pycnantha Benth. . .	,,	,,	— 19,37
Melia Azadirachta L.	Meliaceen	,,	— 57,16
Grevillea robusta	Protaceen	Roeser u. Puaux	—
Aprikosengummi	Rosaceen (Prunoideen)	P. Lemeland	links
Kirschgummi	,,	Hauers	—
Pfirsichgummi	,,	W. E. Stone	—
Feronia elephantum Corr. . .	Rutaceen	P. Lemeland	— 6,4
Ammoniakgummi	Umbelliferen	M. Frischmuth	— 32,8
La Plata-Gummi	Worlée (Hamburg)	Hauers	—
Myrrhen-Gummi	—	,,	+ 29,8
Ostafrikanisches Gummi . . .	Worlée	,,	—

[1]) P. Lemeland, Journ. de Pharm. et de Chim. XIX., S. 584.
[2]) Tschirch l. c.
[3]) Winterstein, Ber. 1898, S. 1571.
[4]) P. Lemeland, Journ. de Pharm. et de Chim. XX., S. 253.
[5]) E. Votocek und R. Vontracek, Ber. XXXVII., S. 3858.
[6]) W. E. Stone, Americ. Chem. Journal 17, S. 196—199.
[7]) Roeser und Puaux, Journ. de Pharm. et de Chim. X., 18[illegible] S. 398.
[8]) P. Lemeland, ibid. XXI., S. 443.
[9]) R. Hauers l. c.
[13]) R. Hauers l. c.
[14]) R. Hauers l. c.
[15]) R. Hauers l. c.
[10]) W. E. Stone, Ber. XXIII., S. 2574.
[11]) P. Lemeland, Journ. de Pharm. et de Chim. XXI., S. 289.
[12]) Frischmuth, Pharm. Ztschr. XXXVI., 1897.
[16]) Kochler, Ztschr. f. Rüberzucker-Ind. XXIV., S. 291.

uchungen wichtiger Gummiarten.

Quantitative Bestimmung		Isolierte resp. sicher nachgewiesene Zuckerarten	Literatur
Galaktose Galaktan	Pentose Pentosane		
),36% Galaktose (Auf getrocknetes Gummi berechnet)	42,06% Pentose	Arabinose, Galaktose	[1]
—	—	Galaktose (r+l-Sorbinazon)	[2]
3,47% Galaktose	45,29% Pentose	Xylose, etwas d-Galaktose, i-Galaktose	[3]
5,28% Galaktose (Auf getrocknetes Gummi berechnet)	32,97% Pentose	Galaktose	[4]
—	—	Galaktose, Arabinose	[5]
—	—	Glykose	
,85% Galaktan	50,43% Pentosane	Galaktose, Arabinose	Dissert.
—	—	Arabinose, Galaktose	[6]
',36% Galaktan	36,50% Pentosane	Galaktose, Arabinose	Dissert.
	2,83% Methylpentosane		
3,72% Galaktan	16,98% Pentosane	Galaktose, Arabinose	Dissert.
	2,92% Methylpentosane		
,11% Galaktan	26,27% Pentosane	Galaktose, Arabinose	Dissert.
,47% Galaktose (Auf getrocknetes Gummi berechnet)	26,27% Pentose	Ueberwiegend Arabinose, Galaktose	[7]
,60% Galaktose (Auf getrocknetes Gummi berechnet)	48,57% Arabinose	Arabinose, Galaktose, unbekannter Zucker	[8]
—	39,96% Pentosane	Galaktose, Arabinose	[9]
—	—	Arabinose, Galaktose	[10]
,84% Galaktose (Auf getrocknetes Gummi berechnet)	40,16% Pentose	Galaktose	[11]
—	—	Galaktose, Arabinose	[12]
,62% Galaktan	55,31% Pentosane	Xylose, Arabinose, Galaktose	[13]
,14% Galaktan	14,44% Pentosane	Galaktose, Arabinose, vorwiegend Xylose und nach Koehler[16]) Dextrose	[14]
,59% Galaktan	29,53% Pentosane	Galaktose, Arabinose	[15]

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Ein einfaches Verfahren zur Gewinnung grösserer Mengen Ellagsäure.

Von Hans Trunkel, Assistent am Institut.

(Eingegangen den 21. I. 1910.)

Für die 1815 von Chevreul[1]) und 1818 von Braconnot[2]) entdeckte, von letzterem zuerst als acide ellagique bezeichnete Ellagsäure sind später zahlreiche Darstellungsmethoden und Fundorte angegeben worden, die jedoch sämtlich mehr oder weniger umständlich resp. wenig ausgiebig sind.

Büchner[3]) beobachtete schon im Jahre 1845, daß mit überschüssigem Natrium- oder Kaliumkarbonat versetzte Gerbsäurelösungen beim Stehen an der Luft allmählich einen schmutzig grünlich-gelben, wenig krystallinischen Niederschlag abscheiden. Untersuchungen über die Zusammensetzung dieses Niederschlags hat er nicht ausgeführt und später scheint seine Notiz keine Beachtung gefunden zu haben.

Es zeigte sich, daß dieser Niederschlag, den man übrigens auch mit Ammoniumkarbonat erhält, die bekannte Grieß-mayer'sche Reaktion gibt und aus dem entsprechenden Alkalisalz der Ellagsäure besteht.

Bei Einhaltung gewisser Versuchsbedingungen kann er in so beträchtlicher Menge erhalten werden, daß sich diese Darstellungsmethode der Ellagsäure lohnt.

Offenbar handelt es sich bei diesem Vorgang um eine Autoxydation des Tannins durch den Sauerstoff der Luft, denn die Reaktion verläuft sehr langsam und unvollkommen, wenn man luftfreie Lösungen im Vakuum sich selbst überläßt.

Zur Erzielung einer guten Ausbeute versetzt man zweckmäßig Tannin in 1%iger Lösung mit soviel 5%iger Sodalösung (Na. carb. sicc.), daß auf 2 Teile Tannin 1 Teil Soda kommt und überläßt dies Gemisch ungefähr 8 Tage in flachen Gefäßen der Einwirkung der Luft, wobei man von Zeit zu Zeit umrührt.

---

[1]) Annal. de chim. et phys. 9; 329 (1818).
[2]) ibid. 189.
[3]) Liebig's Annalen 53, 361 und 363 (1845).

Versuche mit bei 100° getrocknetem Tannin ergaben, daß bei dieser Versuchsanordnung die Ausbeute an ellagsaurem Natrium ungefähr 47% des angewendeten Tannins beträgt.

Bei Verwendung von weniger Soda verläuft der Oxydationsprozeß unvollkommen, so betrug z. B. die Ausbeute nur 41% und 39%, als auf 2 Teile Tannin nur 0,33 resp. 0,50 Teile Soda verwendet wurden.

Eine Steigerung des Sodazusatzes über das oben angegebene Verhältnis hat ebenso wie eine Verlängerung der Versuchsdauer keine Erhöhung der Ausbeute zur Folge.

Das Abfiltrieren des ellagsauren Natriums ist sehr langwierig, die Filtration läßt sich jedoch wesentlich beschleunigen, wenn man den Niederschlag (nach dem Abhebern der Hauptmenge der überstehenden Flüssigkeit) mit Alkohol versetzt und dann erst abfiltriert. Auch das Auswaschen erfolgt am besten mit Alkohol. Zur Isolierung der freien Säure wird das ellagsaure Natrium in der Kälte dreimal mit 20 Teilen Wasser und 0,6 Teilen Salzsäure behandelt, abfiltriert, mit Alkohol gewaschen und getrocknet. Ausbeute an freier Säure 80%.

Aus diesem nur Spuren Asche hinterlassenden Produkte kann man dann nach dem Verfahren Nierenstein's[1]) durch Umkrystallisieren aus Pyridin (zweckmäßig 5,0 g Ellagsäure + 100 ccm Pyridin) ein analysenreines Präparat erhalten. Ausbeute ca. 50%.

Ein in dieser Weise zweimal umkrystallisiertes völlig aschefreies Präparat gab nach dem Trocknen bei 140—150° bis zur Gewichtskonstanz bei der Analyse folgende Werte:

0,2043 g gaben 0,0394 g H_2O und 0,4176 g CO_2.

Daraus ergibt sich für $C_{14}H_6O_8$:

Berechnet:	C = 55,63%	H = 1,99%
Gefunden:	C = 55,75%	H = 2,15%.

Es wurden ferner Untersuchungen darüber angestellt, ob bei dieser Autoxydation noch andere Spaltungsprodukte des Tannins entstehen resp. nachweisbar sind, und ob ein Teil des Tannins vielleicht überhaupt nicht angegriffen wird.

Zu dem Zwecke wurde ein Versuch in der Weise angesetzt, daß auf 2 Teile Tannin nur 0,32 Teile Soda kamen, die Oxydation nach dem oben Gesagten also unvollständig verlaufen mußte.

Im Filtrat der Ellagsäure ließ sich mit Sicherheit (durch Ausschütteln mit Aether) nur Gallussäure nachweisen, die in einer Menge von 9,68% des angewandten Tannins erhalten wurde.

---

[1]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. 41, 3015 (1908).

Hingegen gelang es nicht, unverändertes Tannin wiederzugewinnen. Es fand sich im Acetonauszug nur ein tanninähnlicher Körper, der die Tanninreaktionen nicht sauber gab und ein Drehungsvermögen von nur 40,5° aufwies.

Nierenstein (l. c.), welcher durch Behandeln des Tannins mit Wasserstoffsuperoxyd zur Ellagsäure gelangte, fand beim Umkrystallisieren derselben aus Pyridin in den Mutterlaugen eine weitere Säure, die er Luteosäure nannte.

Im vorliegenden Falle konnte diese Säure nicht nachgewiesen werden, sie bildet sich also entweder bei dem beschriebenen Oxydationsprozeß überhaupt nicht oder entsteht nur als Zwischenprodukt, welches sich alsbald in Ellagsäure verwandelt.

Beiläufig sei bemerkt, daß man auch aus Hamamelitannin in reichlicher Menge sowie aus Chebulinsäure in beschränktem Maße auf gleiche Weise Ellagsäure erhalten kann.

Mitteilungen aus dem pharmazeutischen Institut der Universität Breslau.

19. Ueber Corydalisalkaloide.

4. Mitteilung.

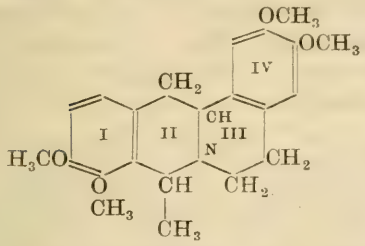
Von J. Gadamer.

In meiner vorigen Mitteilung über Corydalisalkaloide[1]) habe ich darauf hingewiesen, daß die von mir getroffene Einteilung der Corydalisalkaloide in drei Hauptgruppen, die des Corydalins, des Corycavins und des Bulbocapnins, durch die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchung eine treffliche Bestätigung gefunden habe. Des weiteren beschäftigte sich diese Mitteilung mit der Konstitution des Corydalins. Dobbie und Lauder[2]) einerseits und andererseits der Referent[3]) waren auf verschiedenen Wegen zur gleichen Konstitutionsformel des Ringsystems gelangt. Zweifelhaft blieb damals nur die Stellung der vier Methoxylgruppen. Dobbie und Lauder schlossen aus dem Auftreten von Hemipinsäure und Metahemipinsäure bei der Oxydation auf die Stellung nach

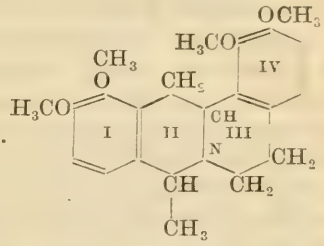
[1]) Dieses Archiv 243, 147 (1905).
[2]) Proceedings Chem. Soc. 17, 252—55 (1902).
[3]) Dieses Archiv 240, 42 ff. (1902).

Formel I, während ich, fußend auf den Befunden Martindale's[1], die Formel II wählte. Die Stellung der beiden Methoxylgruppen in Kern I ist in beiden Formeln willkürlich.

I.

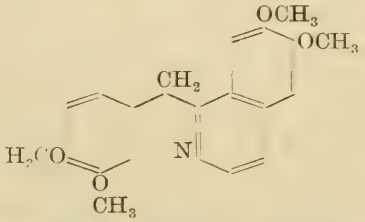


II.



Die Untersuchungen meines damaligen Mitarbeiters, des Herrn Haars, haben bezüglich des Kernes IV zu Gunsten der Formel I entschieden. Die Stellung der Methoxylgruppen in Kern I könnte mit voller Sicherheit nur auf synthetischem Wege entschieden werden. Berücksichtigt man aber die Tatsache, daß die Alkaloide einer Pflanzenfamilie, in unserem Falle der Familie der Papaveraceen, genetisch zusammengehören und daher auch in ihrer Konstitution Beziehungen haben müssen, so verdient auch in dieser Beziehung die Formel I den Vorzug. Schreibt man die sicher erwiesene Konstitutionsformel des Papaverins in einer von der üblichen etwas abweichenden, prinzipiell aber identischen Form (III), so ist die Aehnlichkeit mit der Formel I unverkennbar[2]):

III.



Die Aufgabe, die Konstitution des Corydalins zu erforschen, darf damit im wesentlichen als gelöst angesehen werden. Nur eine interessante Frage bleibt noch zu entscheiden, nämlich worin die Isomerie der bei der Reduktion des Dehydrocorydalins entstehenden beiden inaktiven Corydaline besteht. Denn wenn auch gemäß den Untersuchungen Haars'[3]) mit großer Wahrscheinlichkeit das inaktive Corydalin vom Schmelzpunkt 135° für die razemische

[1]) Dieses Archiv 236, 241 (1898).
[2]) Vgl. Franz Faltis, Pharm. Post No. 31 und 32 (1906).
[3]) Dieses Archiv 243, 174 ff. (1905).

Form des naturellen und das inaktive Corydalin vom Schmelzpunkt 158—159° für die razemische Form eines Mesocorydalins gelten darf, so ist der Beweis dafür doch noch nicht erbracht, da sich die erstere Form bisher noch nicht in ihre optischen Antipoden hat spalten lassen. Auch der von mir seinerzeit[1]) angedeutete Weg — Ueberführung des Berberins durch Grignardierung in Methyldihydroberberin, Spaltung des letzteren in seine Antipoden und Reduktion dieser zu Methyltetrahydroberberinen — hat nicht zum Ziele geführt. Ueber die Ergebnisse der in dieser Richtung von Herrn Steinbrecher ausgeführten Untersuchungen soll später berichtet werden. Eine Möglichkeit, auch diese Aufgabe zu lösen, bieten die Resultate der vor kurzem in diesem Archiv veröffentlichten Arbeit von A. Voß[2]).

Die Ueberführung des Corybulbins in Corydalin ist James J. Dobbie, Alex. Lauder und Photios G. Paliatseas[3]) gelungen. Damit ist auch im wesentlichen die Konstitution des Corybulbins festgelegt. Bezüglich des Isocorybulbins kann heute gesagt werden, daß es tatsächlich präexistiert und nicht, wie auch in Erwägung gezogen wurde, erst aus dem Corydalin durch Verseifung einer Methoxylgruppe bei der Gewinnung der Alkaloide entsteht.

Während so die Gruppe des Corydalins in der Hauptsache erforscht ist, ist über die Alkaloide der Corycavin- und der Bulbocapnin-Gruppe bisher nur wenig bekannt. Ich habe es daher, als einige äußere Hindernisse, die sich meiner Arbeit entgegenstellten, weggeräumt waren, für meine wichtigste und nächste Aufgabe gehalten, die Konstitution dieser Alkaloide aufzuklären.

Die Ergebnisse in der Bulbocapnin-Reihe sind dem Abschlusse nahe, und es soll in nächster Zeit darüber in diesem Archiv berichtet werden. Jetzt soll nur angedeutet werden, daß im Bulbocapnin, Corydin und Corytuberin das Ringsystem des Apomorphins enthalten ist, und daß es gelungen ist, Corytuberin in Corydin überzuführen.

Aus der Gruppe des Corycavins hat Herr Dr. Gaebel das Corycavin auf meinen Wunsch bearbeitet. Ueber seine Resultate berichtet die nachstehende Veröffentlichung, welche auch die Protopinfrage behandelt. Es sei bemerkt, daß auch das Protopin zurzeit einer eingehenden Untersuchung unterworfen wird.

---

[1]) Dieses Archiv 243, 153 (1905).
[2]) Dieses Archiv 248, 43 (1910).
[3]) Chem. Soc. 6. Dezember 1900.

20. Beiträge zur Kenntnis des Corycavins.

Von Dr. G. Otto Gaebel.

Einleitung.

Die knollig verdickten Rhizome von *Corydalis cava*, einer in Deutschland ziemlich verbreiteten, zur Familie der Papaveraceae (Unterfamilie Fumarioideae) gehörenden Pflanze, sind durch einen beträchtlichen Gehalt an Alkaloiden ausgezeichnet. Die Kenntnis dieser Alkaloide haben uns eine ganze Anzahl von Forschern, mit Wackenroder 1826 anfangend, vermittelt[1]); aber erst die Arbeiten von Freund und Josephi[2]), Dobbie und Lauder[3]) und besonders von E. Schmidt[4]) und seinen Schülern und J. Gadamer[5]) haben uns über die Zahl und Art der Corydalisalkaloide eine greifbare Vorstellung gegeben.

Durch die Arbeiten dieser Autoren sind bisher nicht weniger als zwölf wohlcharakterisierte, zum Teil ihrer Konstitution nach erforschte Alkaloide isoliert worden, denen als Nebenergebnis der vorliegenden Arbeit noch ein dreizehntes hinzugefügt werden kann. Nach den im Breslauer pharmazeutischen Institut im Gange befindlichen Arbeiten gewinnt es übrigens den Anschein, als ob ihre Zahl noch größer sei, sodaß in bezug auf Alkaloidzahl Corydalis cava fast an *Papaver somniferum* heranreicht.

Es ist nun schon lange aufgefallen, daß trotz der zahlreichen und eingehenden Bearbeitungen, die die Corydalisknollen zum Zwecke der Gewinnung der in ihnen enthaltenen Alkaloide erfahren haben, das Alkaloid Protopin nicht isoliert werden konnte. Diese von E. Schmidt zuerst bemerkte Tatsache muß deswegen als auffallend bezeichnet werden, weil das Protopin in allen anderen bisher untersuchten Papaveraceen[6]) — bisweilen[7]) in überwiegender

---

[1]) Eine Zusammenstellung der älteren Literatur findet sich im Arch. d. Pharm. 234 (1896), 492; 236 (1898), 212 ff.

[2]) Ann. d. Chem. 277 (1893), 1.

[3]) Transact. of the Chem. Soc. 1892, 1893, 1894, 1895, 1902.

[4]) Arch. d. Pharm. 232 (1894), 234 (1896), 246 (1908).

[5]) Arch. d. Pharm. 240 (1902), 241 (1903), 243 (1905).

[6]) Arch. d. Pharm. 239 (1901), 395, 401, 402.

[7]) Gadamer, Apoth.-Ztg. 1901, 620; Heyl, Arch. d. Pharm. 241 (1903), 319.

Menge — vorkommt. Das Protopin ist von den zahlreichen Papaveraceenalkaloiden zugleich das einzige, das über die ganze Familie so allgemein verbreitet ist. E. Schmidt hat es daher auch als das Leitalkaloid, als chemisches Familienmerkmal der Papaveraceen bezeichnet. Diese Bezeichnung bestände auch durchaus mit vollem Recht, wenn das Protopin eben nicht in dem besonders sorgfältig durchforschten, alkaloidreichen und recht verbreiteten Vertreter der Papaveraceenfamilie *Corydalis cava* vergeblich gesucht worden wäre.

Es drängt sich nun die Frage auf, woran es liegen mag, daß es bisher noch nicht gelungen ist, Protopin in *Corydalis cava* aufzufinden. Es ergeben sich dann zweierlei naheliegende Antworten. Erstens kann die Menge des in den Knollen dieser Pflanze wohl vorhandenen Protopins so gering sein, daß die Abscheidung aus der Masse der übrigen Alkaloide bisher unüberwindliche Schwierigkeiten bereitet hat. Zweitens kann das Protopin wirklich in den untersuchten Knollen gefehlt haben.

Aus Gründen allgemeiner Natur neigt man nun dazu, die erste Antwort für richtig zu halten. Die Annahme, daß Protopin auch in *Corydalis cava* enthalten sei, steht eben durchaus im Einklang mit der vielfach gemachten Beobachtung, daß bestimmte Alkaloidgruppen oder einzelne Alkaloide charakteristisch für gewisse Familien oder Gattungen sind, daß also ein naher Zusammenhang zwischen der chemischen Konstitution eines Alkaloides und der Stellung der Stammpflanze im natürlichen System besteht. Man könnte nun zunächst gegen diese Annahme einwenden, daß sich das Protopin bei den häufigen und intensiven Bearbeitungen der Pflanze infolge seiner relativ leichten Isolierbarkeit und seiner charakteristischen Eigenschaften doch einmal hätte bemerkbar machen müssen. Jedoch ist ja bekannt, wie stark sich gewisse Eigenschaften eines Alkaloids ändern können, wenn es mit großen Mengen eines oder mehrerer anderer zusammen auftritt. Jedenfalls hat man die Suche nach Protopin bis in die neueste Zeit hinein nicht aufgegeben.

In der Tat glaubte auch Battandier[1]) im Kraut von *Corydalis cava* Protopin gefunden zu haben. Aber seine Beweisführung stützte sich nur auf einige recht zweifelhafte Farbreaktionen. Bei einer infolgedessen von Gadamer[2]) veranlaßten Nachprüfung konnte der Fund nicht bestätigt werden. Dennoch wurde das Vor-

[1]) Compt. rend. 1892 (114), 1122.
[2]) Arch. d. Pharm. 243 (1905), 165.

kommen des Protopins in *Corydalis cava* in der letzten Zeit wieder höchst wahrscheinlich gemacht, als es Makoschi[1]) gelang, in Art *C. Vernyi*, also zweier naher Verwandter von *Corydalis cava*, Protopin exakt nachzuweisen, und als in jüngster Zeit Heyl[2]) aus den Knollen der in Deutschland vorkommenden *Corydalis solida* das Alkaloid isolierte. Bei einer durch die Resultate der Untersuchungen Makoschi's veranlaßten Neubearbeitung von *Corydalis cava*-Knollen glaubte nun E. Schmidt[3]) auch wirklich, das darin so eifrig gesuchte Protopin vor die Augen bekommen zu haben. Jedoch kann auch in diesem Falle, wie Schmidt selbst sagt, von einem einwandfreien Nachweis nicht gesprochen werden, da die isolierte Menge der für Protopin gehaltenen Substanz so gering war, daß nur eine gewisse Aehnlichkeit des Habitus mit Protopin festgestellt werden konnte.

Tatsächlich ist also Protopin in den bisher untersuchten Knollen von *Corydalis cava* noch nicht gefunden worden. Auf Grund dieser Tatsache ist man daher berechtigt, mit dem Fehlen dieses Alkaloids in den bisher untersuchten Knollen zu rechnen und die zweite Antwort auf die oben gestellte Frage gelten zu lassen. Dieses Fehlen könnte nun wieder zweierlei Ursachen haben.

Wie die übrigen Papaveraceen könnte auch *Corydalis cava* zwar gleichfalls imstande sein, neben den anderen Alkaloiden das Protopin zu erzeugen, jedoch nur in einem Vegetationsstadium, in dem die Pflanze bisher noch nicht untersucht worden ist. Wie sehr nicht nur die absolute und relative Menge, sondern auch die Art der Alkaloide in den Knollen von *Corydalis cava* je nach dem Rohprodukt wechseln kann, hat Gadamer[4]) bereits dargelegt. Aus der Literatur ist gewöhnlich nicht ersichtlich, zu welcher Jahreszeit die Knollen gesammelt worden waren. Aus der Lebensweise der Pflanze ist jedoch der sichere Schluß zu ziehen, daß dies nur um die Blütezeit herum geschehen sein konnte, da ihre oberirdischen Teile bald nachher unscheinbar werden und nach der Fruchtreife absterben, die Pflanze dann also sich den Blicken entzieht. Es liegt aber auf der Hand, daß die Knollen der in Blüte stehenden Pflanze andere Stoffe enthalten als die der ruhenden Pflanze. Eine systematische Untersuchung der Pflanze in verschiedenen Vegetationsperioden mit Hilfe angelegter Kulturen dürfte noch interessante

[1]) Arch. d. Pharm. 246 (1908), 381, 401.
[2]) Apoth.-Ztg. 1910, 36.
[3]) Arch. d. Pharm. 246 (1908), 575.
[4]) Arch. d. Pharm. 240 (1902), 20.

pflanzenchemische Ergebnisse zutage fördern, jedenfalls allein geeignet sein, die Entscheidung der Frage herbeizuführen, ob *Corydalis cava* überhaupt Protopin erzeugen kann oder nicht.

Als andere Ursache des Fehlens des Protopins in den bisher untersuchten *Corydalis cava*-Knollen könnte dann auch angenommen werden, daß die Pflanze das Alkaloid überhaupt nicht erzeugt. Die dann vielleicht entstehende Frage, wie es kommen mag, daß es gleichsam nicht in der Natur dieser Art liege, Protopin zu bilden, während es andere nahe verwandte Arten in überwiegender Menge zu erzeugen pflegen, dürfte bei unserer geringen Kenntnis von der Bedeutung der Alkaloide im Leben der Pflanzen überhaupt vorläufig als verfrüht beiseite zu schieben sein. Dagegen ist die Berechtigung einer anderen Frage anzuerkennen, die unseren tatsächlichen Kenntnissen über das Vorkommen von Alkaloiden in den Pflanzen ein und derselben Familie, Gattung oder Art entspringt, nämlich ob das Protopin in *Corydalis cava* vielleicht durch ein anderes, ihm chemisch nahestehendes Alkaloid ersetzt sei.

Es ist ja bekannt, daß da, wo eine Pflanze mehrere Alkaloide hervorbringt, wie das meist der Fall ist, diese vielfach in ihrer Molekel denselben Kern aufweisen und ihre Verschiedenheit nur auf der verschiedenen Anzahl und Natur gewisser, strukturell nebensächlicher Atomkomplexe oder auf geringfügigen Bindungsverschiebungen innerhalb des Molekelskelettes beruht. Ich denke dabei z. B. an die ihrer Struktur nach bekannten Opium-, China- oder auch Corydalisalkaloide (Corydalin, Corybulbin, Isocorybulbin, Dehydrocorybulbin) und erinnere an die von P i c t e t[1]) scharf gefaßte Vorstellung von der Entstehungsweise solcher verschiedener, aber nahe verwandter Alkaloide in ein und derselben Pflanze. Da nun die relative Menge solcher nahe verwandter Alkaloide erfahrungsgemäß je nach den Lebensbedingungen, unter denen die Pflanze vegetiert, oft erheblich schwankt, so ist man wohl berechtigt, von der Fähigkeit dieser Alkaloide, sich unter Umständen gegenseitig zu vertreten, zu sprechen. Ferner sind Fälle bekannt, wo in verschiedenen Pflanzen derselben Gattung oder Familie entweder dieselben Alkaloide (Strychnosarten) oder aber einander chemisch nahestehende Alkaloide vorkommen; so enthält z. B. *Hyoscyamus niger* hauptsächlich l-Hyoscyamin, *Atropa Belladonna* Atropin, nach J a h n s[2]) kommt in einigen Handelssorten der Arekanuß statt des typischen

[1]) Arch. des scienc. phys. et natur. IV., XIX., 329. Arch. d. Pharm. 244 (1906), 389.

[2]) Ber. 24 (1891), II., 2615.

Arecains sein am Stickstoff methyliertes Derivat Guvacin vor. Auch hier ist also die Stelle eines Alkaloides gleichsam durch ein nahe verwandtes Alkaloid ersetzt.

Gadamer hat nun als erster den Gedanken ausgesprochen, daß auch das Protopin in *Corydalis cava* einen Stellvertreter in einem ihm chemisch nahestehenden Alkaloid gefunden habe, und zwar als es ihm geglückt war, das Corycavamin in den Corydalisknollen zu entdecken, das eine Reihe ähnlicher Eigenschaften mit dem Protopin aufwies und nach seiner Zusammensetzung, $C_{21}H_{21}NO_5$, ein Homologes des Protopins, $C_{20}H_{19}NO_5$, sein konnte. Dann aber käme ebenso als Stellvertreter des Protopins das in Gadamer's Einteilung der Corydalisalkaloide nach der chemischen Aehnlichkeit zur gleichen Gruppe wie das Corycavamin gehörige Corycavin in Frage. Die Formel des Corycavins, $C_{22}H_{23}NO_6$, ist zwar nicht in so einfache Beziehung zu der des Protopins zu bringen, wie die des Corycavamins. Das Corycavin selbst zeigt aber in seinem ganzen Verhalten gleichfalls bestechende Aehnlichkeit mit dem Protopin. Die Verwandtschaft der drei Alkaloide war freilich nur durch Merkmale mehr äußerlicher Art vermutet worden. Diese Merkmale waren besonders: Aehnliches Verhalten gegenüber Lösungsmitteln und gegen alkoholische Jodlösung; Mangel an Methoxylgruppen und Phenolhydroxylgruppen und unter gewisser Einschränkung, die später noch beleuchtet werden soll, auch gleiches optisches Verhalten gegenüber dem polarisierten Lichtstrahl.

Um nun auch die innere Aehnlichkeit der drei genannten Alkaloide zu erweisen und damit dem Gedanken, daß das in *Corydalis cava* fehlende Protopin durch Corycavin oder Corycavamin oder durch beide zugleich ersetzt sei, eine sichere Grundlage zu geben, war es nötig, tiefer in die Natur dieser Basen einzudringen, als es bisher geschehen war, d. h. ihre Konstitution aufzuklären, von der der Hauptsache nach noch nichts bekannt war.

Im hiesigen pharmazeutischen Institut ist nun die Untersuchung der drei Alkaloide aufgenommen worden. Auf Veranlassung meines hochverehrten Lehrers, Herrn Professor Dr. Gadamer, nahm ich mich des Corycavins an. Die Möglichkeit hierzu bot er mir, indem er mir in dankenswertester Weise eine beträchtliche Menge von seinen früheren Arbeiten her in seinem Besitz befindlichen, Corydalisalkaloide enthaltenden Rohmaterials, das im experimentellen Teil der vorliegenden Arbeit noch näher charakterisiert ist, zur Verarbeitung überließ. Meine erste Aufgabe bestand darin, aus dem erhaltenen Rohmaterial möglichst viel Corycavin und auch Corycavamin herauszuholen. Natürlich richtete ich mein Augenmerk

auch auf etwa vorhandene, in Corydalis cava noch nicht entdeckte Alkaloide, besonders auf Protopin.

Die Aufarbeitung nahm lange Zeit in Anspruch und erforderte sehr viel Mühe. Neben reichlichen Krystallmassen, deren endgültige Trennung noch nicht beendet ist, die aber nach Schmelzpunkt, Farbenreaktionen, Löslichkeitsverhalten gegenüber Laugen Corycavin und Corycavamin in erheblicheren Mengen nicht mehr enthalten, und einem neuen Alkaloid, das ich zufällig beim Umkrystallisieren einer Portion Rohcorycavin entdeckte, konnte ich etwa 50 g Rohcorycavin gewinnen, während die Ausbeute an Corycavamin nur wenige Gramm betrug.

Ich machte dann das Corycavin zum Gegenstand meiner weiteren Arbeiten, deren Resultat im experimentellen Teil dieser Schrift detailliert niedergelegt ist.

Das Corycavin scheint, nach der Krystallform des salzsauren Salzes und des Nitrates seiner „β-Base" zu urteilen, schon Birsmann[1]) in den Händen gehabt zu haben. In größerer Menge und in analysierbarer Form haben es jedoch erst Freund und Josephi[2]) erhalten, die ihm auch den Namen gegeben haben. Eine weitere Bearbeitung erfuhr das Corycavin durch Ziegenbein[3]). Dieser Autor wandelte die von Freund und Josephi vorläufig aufgestellte Formel $C_{23}H_{23}NO_5$ in $C_{23}H_{23}NO_6$ um, die dann durch die Analysen Wagner's[4]) bestätigt wurden. Wagner stellte noch die optische Inaktivität des Corycavins fest, wodurch es den anderen naturellen Corydalisalkaloiden gegenüber eine Ausnahmestellung erhielt. Nach den Versuchen Gadamer's[5]) endlich erwies sich das Corycavin im Vergleich mit den anderen Corydalisalkaloiden als eine mittelstarke Base, die gegen Jodlösung beständig war; dieselben Eigenschaften besaß auch das Corycavamin, das er daher mit dem Corycavin in eine Gruppe, die Corycavingruppe, in seiner Einteilung der Corydalisalkaloide zusammenstellte.

Die Angaben der genannten Autoren über die Eigenschaften des Corycavins und seiner Salze lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

---

[1]) Inauguraldissertation. Dorpat 1892.
[2]) Ann. d. Chem. 277 (1893), 15.
[3]) Arch. d. Pharm. 234 (1896), 528.
[4]) Arch. d. Pharm. 240 (1902), 528.
[5]) Arch. d. Pharm. 240 (1902), 82.

Das Corycavin, $C_{23}H_{23}NO_6$, stellt schneeweiße, am Licht allmählich gelb werdende Krystalle dar. Sie bilden bei schnellem Auskristallisieren aus Chloroform oder Alkohol flache, rhombische, fast quadratische Tafeln, von denen viele an zwei gegenüberliegenden Ecken abgestumpft sind; bei langsamem Auskrystallisieren nehmen sie die Gestalt von Rhomboedern von ansehnlicher Größe an. Das Corycavin ist in heißem Chloroform leicht, in heißem Alkohol schwer, in kaltem Alkohol sehr schwer löslich; in Wasser ist es fast unlöslich. Mit Aether läßt es sich, gleich nachdem es aus saurer Lösung durch Basen in Freiheit gesetzt worden ist, also in amorphem Zustande, leicht aufnehmen; es scheidet sich aber in dem Maße, wie es krystallinisch wird, daraus fast völlig wieder ab; diese Abscheidung geht gewöhnlich sehr schnell vor sich. Seine Lösung in Chloroform ist optisch inaktiv. Es schmilzt nach Freund und Josephi bei 214—215°, nach Ziegenbein bei 216—217°, nach Wagner bei 215—216° (unkorrigiert)[1]).

Die Farbreaktionen des Corycavins sind denen des Corycavamins sehr ähnlich. Zum Vergleich seien sie nebeneinandergestellt:

	H_2SO_4	HNO_3	Erdmann	Fröhde
Corycavin.....	schmutzig grün, braun, schließlich rotviolett	grünlich gelb, nach wenigen Minuten tief orangerot	gelb, schnell schmutzig grün, oliv werdend	oliv, schnell tief dunkelgrün
Corycavamin....	gelb, schnell oliv, schwach braun, schmutzig violett	gelb, nach wenigen Sekunden orangerot	gelblich, schnell grün	oliv

Von Versuchen, die Konstitution zu erschließen, sind nur zwei ausgeführt worden. Da Corycavin mit 1 Molekel Jodmethyl das Jodid einer quartären Base bildet, so erhellt daraus die tertiäre Natur des Corycavins (Freund und Josephi). Nach Zeisel konnten Methoxylgruppen nicht erwiesen werden (Freund und Josephi).

[1] Siehe hierzu den experimentellen Teil.

Mit starken Säuren gibt Corycavin gut krystallisierende Salze. Aus den Lösungen seiner Salze wird es durch Ammoniak, kohlensaure und kaustische Alkalien ausgeschieden, ohne sich in einem Ueberschuß von Alkali wieder zu lösen. Von seinen Salzen sind folgende dargestellt, beschrieben und analysiert worden:

Das Hydrochlorid: $C_{23}H_{23}NO_6.HCl$. Breite, weiße, in Wasser schwer lösliche Nadeln. Schmelzpunkt 219°.

Das Hydrojodid, $C_{23}H_{23}NO_6.HJ$. Weiße Blättchen, sehr schwer löslich in Wasser, leichter in Alkohol. Zersetzungsschmelzpunkt 236°.

Das Platindoppelsalz, $(C_{23}H_{23}NO_6HCl)_2PtCl_4.3H_2O$. Kleine gelbliche, körnige Krystalle. In heißem Wasser löslich. Zersetzungsschmelzpunkt 214°.

Zu diesen Salzen fügte ich nur noch das Goldsalz. (Siehe experimentellen Teil.)

Im Verlaufe meiner eigenen Untersuchungen konnte ich alle diese Angaben im wesentlichen bestätigen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen des Corycavins sollen nun in folgendem kurz zusammengefaßt werden:

1. Die Resultate der von den früheren Autoren und von mir ausgeführten Elementaranalysen stehen nicht nur mit der Formel $C_{23}H_{23}NO_6$, sondern auch mit der Formel $C_{23}H_{21}NO_6$ im Einklang. Eine Entscheidung zwischen beiden Formeln ist infolge der Schwerverbrennlichkeit und des hohen Molekelgewichtes des Corycavins durch die Verbrennung allein einwandfrei nicht zu treffen.

2. Die durch die Siedepunktserhöhungsmethode festgestellte Molekelgröße entspricht der oben angegebenen einfachen Formel.

3. Der Ausfall der Acetylierungsversuche ergibt die Abwesenheit von Hydroxylgruppen.

4. Methoxylgruppen können nach Zeisel nicht nachgewiesen werden.

5. Die Prüfung auf Methylenoxydgruppen nach einem von mir ausgearbeiteten Verfahren ergibt die Anwesenheit mindestens einer Methylenoxydgruppe.

6. Nach der Methode von Herzig und Meyer kann eine Methylgruppe am Stickstoff nachgewiesen werden.

7. Der Hofmann'sche Abbau durch erschöpfende Methylierung ergibt folgende Resultate:

a) Durch Kochen von Corycavin mit Jodmethyl in Acetonlösung entsteht das Corycavinmethyljodid, $C_{23}H_{23}NO_6{<}^{CH_3}_{J}$ in quantitativer Ausbeute.

b) Beim Kochen des Corycavinmethyljodids mit konzentrierter Natronlauge bildet sich eine Methinbase, Corycavinmethin, $C_{24}H_{25}NO_6$, vom Schmelzpunkt 153—154°.

c) Die Methinbase liefert mit Jodmethyl wieder ein gut krystallisierendes Jodmethylat Corycavinmethinjodmethylat: $C_{24}H_{25}O_6N<^{CH_3}_{J}$.

d) Das Corycavinmethinmethyljodid spaltet sich beim Kochen mit konzentrierter Natronlauge in Trimethylamin und eine stickstoffreie Substanz, die vorläufig in analysenreiner Form noch nicht erhalten werden konnte.

Die Resultate des H o f m a n n'schen Abbaus bestätigen also das Ergebnis der Methylimidbestimmung und charakterisieren das Stickstoffatom als tertiär, monocyclisch gebunden und monomethyliert.

8. Bei der mehrtägigen Behandlung des Corycavins mit Zinkstaub und Salzsäure entstehen zwei basische Produkte:

a) Eine ausschüttelbare Base tertiärer Natur: $C_{22}H_{25}NO_4$.

b) Eine nicht ausschüttelbare Base quartärer Natur, die im freien Zustande Phenolbetaincharakter trägt: $C_{21}H_{20}NO_5.OH$ bezw. als Phenolbetainform $C_{21}H_{19}NO_5$.

Ueber den Chemismus der Entstehung dieser beiden Produkte können vorläufig nur Vermutungen gehegt werden, die im experimentellen Teil kurz angedeutet sind.

9. Nachdem die Oxydation des Corycavins mit Salpetersäure und mit Kaliumpermanganat faßbare Produkte nicht geliefert hat, ergibt die Oxydation von Corycavinmethin in Acetonlösung neben einer noch nicht analysierten Base vom Schmelzpunkt 195—196° eine Säure $C_{18}H_{15}NO_7$, die sich mit Kalilauge unter Zugabe von Phenolphthalein als Indikator titrieren läßt.

Eine weitere Untersuchung des Corycavins sowie der von mir erhaltenen Umwandlungsprodukte beabsichtige ich sofort in Angriff zu nehmen, sobald wieder neues Ausgangsmaterial in meinen Händen ist. Zwar ist es mir bei dem vorliegenden ersten Versuch, die Konstitution des Corycavins zu erschließen, noch nicht gelungen, ein Licht auf das dem Alkaloid zugrunde liegende Ringsystem zu werfen, doch versprechen die bisher von mir angebahnten Wege zum Ziele zu führen.

Auch haben meine Untersuchungen der Grundidee meiner Arbeit, weiteres Material zum Beweise der vermuteten inneren Ver-

wandtschaft des Corycavins mit dem Protopin zu beschaffen, nicht unerheblich gedient. Natürlich war ein näherer Vergleich der beiden Alkaloide erst dadurch möglich, daß ich auch zu weiteren Kenntnissen des Protopins gelangte. Ich verdanke diese dem Umstande, daß inzwischen im hiesigen pharmazeutischen Institut auch das nähere Studium des Protopins mit Erfolg begonnen worden ist. Indem ich die Resultate dieses Studiums im freundlichen Einverständnis mit dem Bearbeiter des Protopins, Herrn Dr. Danckwortt, zugleich mit den früheren Untersuchungsergebnissen zusammenstelle, tritt die chemische Verwandtschaft beider Alkaloide nun schon recht deutlich hervor:

1. Alkoholische Jodlösung wirkt auch auf Protopin nicht oxydierend ein.

2. Hydroxyl- und Methoxylgruppen sind in beiden Alkaloiden nicht vorhanden.

3. In beiden Alkaloiden ist mindestens eine Methylenoxydgruppe nach der von mir ausgearbeiteten Phloroglucin-Schwefelsäuremethode nachweisbar.

4. Das Stickstoffatom ist auch im Protopin tertiär, enthält eine Methylgruppe, ist also monocyclisch gebunden.

5. Beim Hofmann'schen Abbau durch erschöpfende Methylierung entsteht bei beiden zunächst eine Methinbase.

6. Bei der nach meiner Methode durchgeführten Behandlung des Protopins mit Zinkstaub und Salzsäure entstehen gleichfalls eine ausschüttelbare Base und eine nicht ausschüttelbare quartäre Base von Phenolbetaincharakter. Die Entstehung dieser beiden Basen weist wohl auf eine besondere Analogie des Baues der Protopinmolekel und dem der Corycavinmolekel hin.

7. Die Lösungen beider Alkaloide sind optisch inaktiv.

In bezug auf die zuletzt angeführte gemeinsame Eigenschaft der optischen Inaktivität möchte ich noch bemerken, daß sie mit hoher Wahrscheinlichkeit auch eine gemeinsame Ursache hat. Bekanntlich kann optische Inaktivität eines Stoffes in Lösung dreierlei Ursachen haben. Entweder enthält er kein asymmetrisches Kohlenstoffatom; oder es sind solche vorhanden, aber die ganze Molekel ist symmetrisch gebaut; oder endlich, es liegt Razemie vor. Die letzte Ursache möchte ich beim Corycavin und Protopin mit Rücksicht auf die sicher vorhandene Verwandtschaft der beiden Alkaloide mit dem Corycavamin als die wahrscheinlichste bezeichnen. Zwar ist das bei 148—149° schmelzende naturelle Corycavamin optisch aktiv wie alle bisher bekannt gewordenen Corydalisalkaloide.

Wie jedoch Gadamer[1]) nachgewiesen hat, geht das Corycavamin schon beim Erwärmen mit Essigsäureanhydrid auf dem Wasserbade oder beim Erhitzen auf 180° glatt in das bei 216—217° schmelzende inaktive Corycavamin[2]) über, ein Vorgang, der wohl nur durch Razemisierung zu erklären ist. Wenn nun auch nicht anzunehmen ist, daß Corycavin und Protopin präformiert in razemischer Form in der Pflanzenzelle vorkommt, so scheint mir doch die Möglichkeit einer Razemisierung bei der Gewinnung — ich denke an das langandauernde Extrahieren mit heißem Alkohol bei saurer Reaktion — nicht ausgeschlossen. Man vergegenwärtige sich nur die überaus leichte Razemisierung des l-Hyoscyamins zu Atropin, die hier allerdings unter dem Einfluß von Hydroxylionen vor sich geht. Der bündigste Beweis für die Richtigkeit der Anschauung, daß im Corycavin und Protopin razemische Verbindungen vorliegen, wäre natürlich das Auffinden der aktiven Form in der Pflanze oder aber die Ausführung der Spaltung in die beiden aktiven Komponenten. Das letztere soll auch so bald wie möglich versucht werden.

Es soll nicht unerwähnt bleiben, daß beim i-Corycavamin im hiesigen pharmazeutischen Institut angestellte Spaltungsversuche mit Bromkamphersulvosäure und mit Chinasäure noch nicht zum Ziele geführt haben.

Experimenteller Teil.

A. Verarbeitung des Rohmaterials auf Corycavin.

Das Rohmaterial, das mir Herr Professor Dr. Gadamer zur Verarbeitung vornehmlich auf Corycavin und Corycavamin übergeben hatte, bestand einesteils in einem dicken Extrakt von etwa 1 kg Gewicht, andernteils in etwa 400 g alkoholunlöslicher Rhodanbasen. Es stellte im wesentlichen denjenigen Teil der bei der Gewinnung der Alkaloide aus den Knollen von Corydalis cava nach dem Gadamer'schen Verfahren[3]) resultierenden Isolierungsprodukte dar, der als „amorphes Basengemisch" bezeichnet wird. Es hatte sich im Laufe früherer, zum Teil schon viele Jahre zurückliegender Arbeiten Gadamer's über Corydalisalkaloide angesammelt.

---

[1]) Arch. d. Pharm. 240 (1902), 190.

[2]) Ich mache hier auf das nahe Aneinanderliegen der Schmelzpunkte der drei inaktiven Basen (Protopin 207, Corycavamin 216—217, Corycavin 218—219°) aufmerksam, eine Erscheinung, die vielleicht mehr als einen Zufall bedeutet.

[3]) Arch. d. Ph. 240 (1902), 21—25.

Das Verfahren, das ich zur Verarbeitung des erhaltenen Rohmaterials anwandte, lehnte sich eng an das übliche an. Neue Wege brauchte ich zur Erreichung des Hauptzieles — Gewinnung einer hinreichenden Menge Corycavin und daneben auch Corycavamin — nicht einzuschlagen. Bei der Beschreibung meiner Verarbeitungsweise kann ich mich daher auf die gröberen Umrisse beschränken.

Das dicke Extrakt.

Zunächst nahm ich das dicke Extrakt in Angriff. Das Extrakt wurde mit dem gleichen Gewicht Alkohol (96%) übergossen und darin gelöst. Die dunkelbraune Lösung wurde mit verdünnter Salzsäure bis zur schwach sauren Reaktion, dann mit etwa 2 l Wasser versetzt. Durch mäßiges Erwärmen von der Hauptmenge des Alkohols befreit, wurde sie mit Wasser auf etwa 3 l gebracht. Unter Umrühren wurde dann solange konzentrierte Rhodanammonlösung zugesetzt, bis kein Niederschlag mehr erfolgte. Nachdem sich der aus den Rhodaniden bestehende Niederschlag allmählich in harziger Form am Boden des Gefäßes abgesetzt hatte, wurde die darüber stehende, hellgelbe Mutterlauge abgegossen und durch Alkohol ersetzt. Nach einigen Tagen, während der bisweilen umgerührt wurde, war ein Teil der Rhodanide in Lösung gegangen (Teil A), während der andere Teil (Teil B) krystallinische Beschaffenheit angenommen hatte.

Teil A. Die dunkelgefärbte Lösung der Rhodanbasen wurde nach Möglichkeit von Alkohol befreit, mit Wasser versetzt, im Schütteltrichter stark ammoniakalisch gemacht und wiederholt mit Aether ausgeschüttelt, bis dieser nichts mehr aufnahm. Schon beim Abdestillieren der vereinigten Aetherausschüttelungen schieden sich reichliche Mengen krystallinischer Massen aus, die sich beim ruhigen Stehen noch vermehrten.

a) Krystallinische Massen. Durch Auskochen der krystallinischen Massen mit Alkohol ging ein Teil in Lösung. Der gelöste Teil schmolz bei etwa 198—200° und zeigte die Farbreaktionen des Bulbocapnins, der ungelöste Teil schmolz etwa bei 210° und verhielt sich Farbreagenzien gegenüber wie Corycavin.

b) Mutterlauge. Die ätherische Mutterlauge der krystallinischen Massen a) schied nach weiterem Einengen krystallinische Basen nicht mehr aus. Sie wurde daher mit soviel einer gemessenen Menge mit Wasser verdünnter Normalsalzsäure ausgeschüttelt, wie etwa zur Bindung der in der ätherischen Lösung befindlichen Alkaloide nötig war. Dann wurde die salzsaure Lösung des Alkaloidgemisches der fraktionierten Ausschüttelung mit Ammoniak und Aether in der von Gadamer[1]) beschriebenen Weise unterworfen.

[1]) Arch. d. Ph. 240 (1902), 22.

Es wurden so zehn Fraktionen erhalten, die nach dem Einengen wieder Krystallisationen lieferten. Aus den mittleren Fraktionen ließ sich beim Umkrystallisieren aus Chloroform-Alkohol wieder Corycavin gewinnen. Von den übrigen Alkaloiden ließ sich hier nur Corydalin und Bulbocapnin isolieren.

Die Hauptmenge des in den alkohollöslichen Rhodanbasen des Extraktes (Teil A) enthaltenen Corycavins war in dem krystallinischen Teil a enthalten. Die aus Teil A isolierte Gesamtmenge von Roh-Corycavin betrug etwa 20 g.

Teil B. Die aus dem Extrakt gewonnenen alkoholunlöslichen Rhodanbasen wogen lufttrocken etwa 130 g. Sie wurden zusammen mit den mir von Herrn Professor Dr. Gadamer zur Verfügung gestellten 400 g alkoholunlöslichen Rhodanbasen nach folgender Methode verarbeitet.

Die alkoholunlöslichen Rhodanbasen.

Die vereinigten alkoholunlöslichen Rhodanbasen wurden durch längeres Digerieren mit alkoholischem Ammoniak auf dem Wasserbade zersetzt. Von den in Freiheit gesetzten Basen blieb ein kleiner Teil ungelöst und wurde von der noch heißen Lösung abgesaugt. Schmelzpunkt, Löslichkeit und Farbreaktionen deuteten auf Corybulbin hin. Beim Erkalten des Filtrates schieden sich allmählich reichliche Krystallmassen (a) aus. Sie wurden von der Mutterlauge (b) getrennt. Ihr Gewicht betrug etwa 200 g.

Krystallmassen a). Die Trennung der in diesen Krystallmassen a) enthaltenen Alkaloide ergab die Anwesenheit von Isocorybulbin — es fiel auf durch die Schwerlöslichkeit seines salzsauren Salzes —, von Corycavin und von viel Corydalin und Bulbocapnin.

Mutterlauge b). Die Mutterlauge b) wurde von der Hauptmenge Alkohol befreit, der Rückstand wurde mit Wasser angerührt und bis zur Erschöpfung mit Aether ausgeschüttelt. Von den vereinigten ätherischen Ausschüttelungen wurde etwa die Hälfte Aether abdestilliert, worauf beim Stehen der restierenden Flüssigkeit eine reichliche Abscheidung von Krystallen eintrat, die durch Alkohol in Corydalin und Corycavin zerlegt werden konnten. Die Mutterlauge hiervon wurde wieder, wie unter Teil A, b) beschrieben wurde, mit einer gemessenen Menge Normalsalzsäure ausgeschüttelt und die salzsaure Basenlösung der fraktionierten Ausschüttelung unter Verwendung von Ammoniak und Aether unterworfen. Die zehn erhaltenen Fraktionen, die diesmal mit ausgeglühtem Natriumsulfat getrocknet wurden, lieferten wieder reichliche Krystallmengen. In den mittleren Fraktionen befand sich wieder das Corycavin und diesmal auch etwas Corycavamin. Von den anderen bekannten Alkaloiden konnten Corydalin, Corybulbin und Bulbocapnin isoliert werden. Die Menge des aus den alkoholunlöslichen Rhodanbasen isolierten Corycavins betrug etwa 30 g.

Die Gesamtmenge des gewonnenen Rohcorycavins, wovon einzelne Teile knapp über 200° schmolzen, andere fast den Schmelzpunkt des reinen Corycavins zeigten, belief sich also auf etwa 50 g. Vom Corycavamin konnte ich nur wenige Gramm im ganzen gewinnen.

Mit Sicherheit als neu zu bezeichnende Alkaloide machten sich in diesem Stadium der Verarbeitung nicht bemerkbar. Ebensowenig konnten bekannte, bei Corydalis cava aber noch nicht aufgefundene Alkaloide beobachtet werden. So auch das Protopin nicht, auf das ich natürlich mein besonderes Augenmerk gerichtet hatte.

Nicht unerwähnt möge an dieser Stelle die für die Praxis der Gewinnung und Identifizierung von Alkaloiden auch von mir beobachtete Tatsache bleiben, daß sowohl einzelne Alkaloide wie ihre Salze so hartnäckig zusammenkrystallisierten, die Trennung mancher Alkaloidgemische durch Umkrystallisieren also so große Schwierigkeit machte, daß sie zunächst für einheitlich gehalten wurden.

So glaubte ich einmal aus den alkohollöslichen Rhodanbasen des Extraktes Protopin isoliert zu haben, die dafür gehaltenen Krystalle hatten sich aus einer ätherischen Ausschüttelung ganz plötzlich, wie dies das Protopin gewöhnlich tut, ausgeschieden, hatten nach dem Umkrystallisieren aus Chloroform-Alkohol den Schmelzpunkt 206° und zeigten auch ähnliche Farbreaktionen wie das Protopin. Erst dadurch, daß ich die Krystalle mit zur Lösung unzureichender Menge Alkohol viele Stunden am Rückflußkühler kochte, konnte ich feststellen, daß die scheinbar einheitliche Substanz aus Bulbocapnin in überwiegender Menge und aus etwas Corycavin bestand.

Ein andermal glaubte ich, aus den alkoholunlöslichen Rhodanbasen isoliertes Chelidonin in den Händen zu haben. Ich erhielt Krystalle, die bei 136° schmolzen und auch die Farbreaktionen des Chelidonins zeigten. Auch hier gelang es auf obige Weise eine Trennung herbeizuführen und zwar in bei 135° schmelzendes Corydalin (viel) und in bei 216° schmelzendes Corycavin (wenig). Ob in einem dritten Falle ähnliche Verhältnisse vorliegen, oder ob es sich um ein neues Alkaloid handelt, konnte noch nicht mit Sicherheit entschieden werden. Aus den alkoholunlöslichen Rhodanbasen (Krystallmassen a) wurde mit Salzsäure ein schwerlösliches salzsaures Alkaloidgemisch erhalten, woraus neben Isocorybulbin eine Base (ca. 30 g) isoliert werden konnte, die in Aussehen (sechseckige Tafeln von ansehnlicher Größe), Löslichkeit, Farbreaktionen, spezifischem Drehungsvermögen, Licht- und Wärmeempfindlichkeit und Methoxylgehalt mit Corydalin übereinstimmte, aber im Schmelzpunkt

(137,5°)[1]) und der Fähigkeit, leicht ein gut krystallisierendes, schwer-lösliches Hydrochlorid zu bilden davon abwich.

I. 0,5 g, in 50 ccm Alkohol gelöst, drehten im 2,2 dcm-Rohr: + 6,9°; danach $[\alpha]_D = + 314°$.

II. Methoxylbestimmung nach Zeisel:

1. 0,2390 g lieferten 0,5860 g AgJ = 32,4% OCH_3,
2. 0,1985 g lieferten 0,5016 g AgJ = 33,4% OCH_3.

Corydalin ($C_{22}H_{27}NO_4$ mit 4 OCH_3-Gruppen) enthält: 33,6%.

Eine genauere Untersuchung dieser Krystallfraktion habe ich vorläufig noch unterlassen, da der Gegenstand zu weit von meinem eigentlichen Ziele abliegt.

Ueber eine mit Sicherheit als neu erkannte, aus Rohcorycavin abgeschiedene Base soll weiter unten berichtet werden.

B. Corycavin.

1. Physikalische Eigenschaften der freien Base.

Durch wiederholtes Umkrystallisieren von Rohcorycavin aus heißem Chloroform-Alkohol oder Alkohol ließ sich leicht ganz reines Corycavin darstellen. Zur Darstellung reinen Corycavins nahm ich auch den Weg über das Hydrochlorid, das in schönen, weißen, derben Nadeln aus heißem, salzsäurehaltigem Wasser zu krystallisieren pflegt.

Das auf diese oder jene Weise erhaltene reine Corycavin besaß die Eigenschaften, die in der Literatur darüber angegeben sind. (Siehe Einleitung.) Nur möchte ich erwähnen, daß ich den Schmelzpunkt im Roth'schen Apparat bei langsamem Erhitzen stets bei 218—219° fand, während Freund und Josephi 214—215°, Ziegenbein 216—217° und Wagner 215—216° angeben. Doch dürfte dieser Differenz keine prinzipielle Bedeutung beizumessen sein. Wahrscheinlich hat sie ihren Grund in der verschiedenen Ausführung der Schmelzpunktsbestimmungen. Die genannten Autoren machen darüber keine Angaben.

2. Empirische Formel.

a) Verbrennungsresultate. Nach den übereinstimmenden Arbeitsergebnissen von Ziegenbein, von Wagner und unter gewisser Einschränkung auch von Freund und Josephi[2]) kann die Kenntnis der prozentischen Zusammensetzung

[1]) Am gleichen Thermometer schmolz notorisch echtes Corydalin bei 134°.

[2]) Siehe hierzu Ziegenbein, Arch. d. Ph. 234 (1896), 529.

des Corycavins als gesichert angesehen werden, wenigstens in den Grenzen der Genauigkeit, die die Elementaranalyse bei schwer verbrennbaren, hochmolekularen Alkaloiden zu ziehen zuläßt. Auch meine Verbrennungsresultate[1]) stimmen mit denen der genannten Autoren überein.

1. 0,2054 g lieferten 0,5140 g CO_2 = 68,2% C und 0,1016 g H_2O = 5,5% H.
2. 0,2206 g lieferten 0,5480 g CO_2 = 67,75% C und 0,1094 g H_2O = 5,5% H.
3. 0,2199 g lieferten 0,5470 g CO_2 = 67,8% C und 0,1112 g H_2O = 5,7% H.

Auf Grund der von ihm ermittelten analytischen Werte gab Ziegenbein dem Corycavin die empirische Formel $C_{23}H_{23}NO_6$, der sich Wagner später anschloß. Wie jedoch ein Blick auf die unten zusammengestellte Tabelle der ermittelten und durch Rechnung aus den Formeln $C_{23}H_{23}NO_6$ und $C_{23}H_{21}NO_6$ erhaltenen prozentischen Zusammensetzung lehrt, ist man auch zur Annahme der zweiten Formel berechtigt. Eine Entscheidung der beiden Formeln dürfte auf Grund der Ergebnisse der Elementaranalysen überhaupt nur schwer zu treffen sein; erst wenn geeignete Experimentaluntersuchungen eine Grundlage zur Aufstellung der Konstitutionsformel geschaffen haben werden, wird diese Frage endgültig gelöst werden können.

	% C				% H			
Ziegenbein	67,3	67,6	67,7	67,7	5,6	5,7	5,7	5,7
Wagner	68	67,5	67,5		5,9	5,7		
Gaebel	68,2	67,75	67,8		5,5	5,5	5,7	
Durchschnittswerte		67,7				5,7		
$C_{23}H_{23}NO_6$ = 409,2		67,45				5,7		
$C_{23}H_{21}NO_6$ = 407,2		67,8				5,2		

b) Bestimmung der Molekelgröße. Obwohl über die Größenordnung der Corycavinmolekel auf Grund berechtigter Analogieschlüsse kaum ein Zweifel sein konnte, so fehlte doch noch ein experimenteller Beweis. Ich habe ihn daher mit Hilfe der Siedepunktserhöhungsmethode zu führen versucht. Die Bestimmung erfolgte im Apparat von E. Rupp[2]). Als Lösungsmittel verwendete

[1]) Die in vorliegender Arbeit ausgeführten Verbrennungen wurden im sogenannten beiderseits offenen Rohr mit vorgelegter Kupferspirale zuletzt im Sauerstoffstrom ausgeführt.

[2]) Ztschr. f. physik. Ch. 53 (1905), 693.

ich Chloroform, das ich mir für diesen Zweck aus Handelschloroform durch Schütteln mit Wasser, Trocknen über Chlorcalcium und fraktioniertes Destillieren rein darstellte.

Die Bestimmung ergab folgende Werte, indem als molekulare Siedepunktserhöhung des Chloroforms für 100 g Lösungsmittel 36,6° angenommen wurde:

	Substanzmenge	Siedepunktserhöhung	Gewicht des Lösungsmittels	Molekelgewicht
1.	0,3672 g	0,125	26,33	408
2.	0,3866 g	0,137	25,47	405

Die erhaltenen Werte stimmten also mit der angenommenen Größenordnung (für $C_{23}H_{23}NO_6 = 409{,}2$) überein.

3. Salze.

Den von Freund und Josephi und von Ziegenbein beschriebenen und analysierten Salzen, nämlich dem Hydrochlorid, Hydrojodid und dem Platindoppelsalz, fügte ich nur noch das Golddoppelsalz bei.

Goldsalz des Corycavins: $C_{23}H_{23}NO_6.HAuCl$.

Corycavin wurde in mit Salzsäure angesäuertem Wasser in der Wärme gelöst. Die noch etwas warme Lösung wurde in überschüssiger Goldchloridlösung filtriert. Der flockige, gelbbraune Niederschlag wurde nach Zusatz von etwas Alkohol durch gelindes Erwärmen gelöst. Beim Erkalten schieden sich sehr kleine, unter der Lupe deutlich erkennbare, dunkelbraune Krystalle aus. Das Goldsalz ist in Wasser fast unlöslich, in heißem Alkohol leicht löslich. Schmelzpunkt des lufttrockenen Salzes 178—179° unter Zersetzung. Nachdem ich mich davon überzeugt hatte, daß beim Erhitzen des Goldsalzes auf 105° eine Gewichtskonstanz nicht zu erreichen war — das Gewicht der abgewogenen Substanz wird immer geringer, offenbar dissoziiert Salzsäure ab —, trocknete ich eine andere abgewogene Menge im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure. Dabei verlor es nur ganz unwesentlich an Gewicht. Nach dem Trocknen bis zur Konstanz wurde die Goldbestimmung ausgeführt:

0,2080 g lieferten 0,0554 g Au = 26,4% Au.
Berechnet für $C_{23}H_{23}NO_6.HAuCl_4$: 26,3% Au.

Bei der Darstellung des Goldsalzes ist stärkeres Erwärmen zum Zwecke des Lösens zu vermeiden, da einerseits das Goldsalz sonst in der Flüssigkeit schmilzt und dann nur schwer in Lösung zu bringen ist, andererseits teilweise Reduktion eintritt.

4. Nachweis einzelner Atomgruppen.

a) Einige Versuche zur Aufklärung der Funktion der Sauerstoffatome.

Die empirische Formel des Corycavins weist sechs Sauerstoffatome auf. Ueber die Funktion auch nur eines dieser sechs Atome ist bis jetzt nichts bekannt gewesen. Auch mir ist es vorläufig nur gelungen, das Vorhandensein mindestens einer Methylenoxydgruppe höchstwahrscheinlich zu machen und damit zwei Sauerstoffatome unterzubringen.

Mit Sicherheit ist jedoch sowohl durch frühere, wie durch meine Versuche erwiesen, daß die vorhandenen Sauerstoffatome weder in Form von Hydroxyl-, noch von Methoxylgruppen im Corycavin enthalten sind.

α) Prüfung auf Hydroxylgruppen durch Acetylierungsversuche.

Da sich Corycavin in Laugen nicht löst, ist in ihm die Anwesenheit einer phenolischen Hydroxylgruppe nicht anzunehmen.

Nach dem negativen Ausfall von Acetylierungsversuchen ist dies auch mit alkokolischen Hydroxylgruppen der Fall.

1. Versuch. 0,25 g Corycavin wurden mit 2,5 g Essigsäureanhydrid und 0,25 g frisch geschmolzenem Natriumacetat am Steigrohr zum Sieden erhitzt. Schon beim Beginn des Siedens färbte sich die Flüssigkeit dunkelgelb. Im weiteren Verlaufe des Erhitzens wurde sie immer dunkler, so daß auf eine tiefergehende Zersetzung geschlossen werden mußte. Nach dreiviertelstündigem Erhitzen wurde der Versuch unterbrochen; das überschüssige Essigsäureanhydrid wurde auf dem Dampfbade verjagt und der Rückstand mit Essigester aufgenommen. Nach dem freiwilligen Verdunsten des Essigesters blieb eine firnißartige Masse zurück, die nochmals in Alkohol gelöst wurde. Nach längerem Stehen der alkoholischen Lösung konnte eine ziemlich reichliche Abscheidung von Krystallen beobachtet werden, die sich aber nach Schmelzpunkt und Krystallform als unverändertes Corycavin auswiesen. Aus der Mutterlauge konnten auf keine Weise weitere Krystalle erzielt werden.

2. Versuch. Bei einem zweiten Versuch wurde das Corycavin durch gelindes Erwärmen in Essigsäureanhydrid gelöst, zur Lösung wurde eine Spur konzentrierte Schwefelsäure[1]) gesetzt. Dann wurde das Gemisch eine knappe halbe Stunde auf dem Wasser-

[1]) Meyer, Analyse und Konstitutionsermittelung organischer Verbindungen, 2. Aufl.

bade gelinde erwärmt, in etwas Wasser gegossen und damit zur Zersetzung des überschüssigen Essigsäureanhydrids digeriert. Die klare, etwas gelbe Lösung wurde mit Ammoniak versetzt und mit Aether ausgeschüttelt. Der firnißartige Rückstand der ätherischen Ausschüttelung löste sich leicht in heißem Alkohol auf. Nach kurzem Stehen krystallisierte auch hier fast quantitativ unverändertes Corycavin aus, während die Mutterlauge nicht mehr zum Krystallisieren zu bringen war.

Acetylierung war also unter diesen Bedingungen nicht eingetreten.

β) Prüfung auf Methoxylgruppen.

Die Prüfung auf Methoxylgruppen wurde nach dem Verfahren von Zeisel im Apparat von Benedikt und Grüßner ausgeführt und verlief negativ.

Nach einstündigem Erhitzen zeigte die vorgelegte Silbernitratlösung nicht die geringste Trübung. Das Resultat bestätigt also die Untersuchungsergebnisse von Freund und Josephi.

γ) Prüfung auf Methylenoxydgruppen.

Zur Prüfung auf Methylenoxydgruppen wählte ich eine Methode, die bisher in der Reihe der Alkaloide noch nicht erprobt worden war. Die Methode stammt von Weber und Tollens[1]) und beruht auf der Tatsache, daß durch konzentrierte Mineralsäuren aus Verbindungen, die eine oder mehrere Methylenoxydgruppen besitzen, Formaldehyd — oft quantitativ — abgespalten wird, der bei gleichzeitiger Anwesenheit von Phloroglucin sich hiermit zu in Wasser und Säuren unlöslichem Formaldehyd-Phloroglucid kondensiert.

Ich erprobte diese Methode zunächst an Alkaloiden, bei denen es sicher war, ob sie Methylenoxydgruppen enthielten oder nicht. Sie hatte sich in der von mir getroffenen Anordnung als sehr brauchbar erwiesen. In keinem Falle gab sie, wie die Tabelle zeigt, falsche oder auch nur unsichere Resultate. Meist ist das Phloroglucin des Handels diresorcinhaltig. Auch das der Sammlung des hiesigen pharmazeutischen Institutes entnommene Präparat enthielt Diresorcin. Aber grade dieser Umstand war für meine Zwecke des qualitativen Nachweises von großem Vorteil, da Diresorcin ein sehr empfindliches Farbreagens auf Formaldehyd ist.

[1]) Ann. 299 (1898), 318.

Die Ausführung der Prüfung gestaltete ich nach verschiedenen Vorversuchen schließlich folgendermaßen:

„In einem Reagenzglase werden 0,02 g Alkaloid in 5 ccm Phloroglucin-Schwefelsäure[1]) durch einmaliges schwaches Aufkochen gelöst. Zu der noch heißen Lösung fügt man 2 ccm konzentrierte Schwefelsäure, schwenkt um und stellt das Reagenzglas ¼ bis ½ Stunde in das siedende Wasserbad.“

Bei methylenoxydhaltigen Alkaloiden tritt fast momentan nach Zusatz der 2 ccm Schwefelsäure intensive Rotfärbung ein, während beim Erhitzen im Wasserbade der dicke, flockige Phloroglucidniederschlag entsteht. Bei methylenoxydfreien Alkaloiden nimmt die Reaktionsflüssigkeit eine gelbe Farbe an und bleibt dauernd vollkommen klar.

		Reaktion sofort nach Zusatz der 2 ccm H_2SO_4	Reaktion nach Erhitzen im Wasserbade
Corydalin	$CH_2<^{O-}_{O-}$-frei	gelb, klar	gelb, klar
Corytuberin		gelb, klar	gelb, klar
Morphin		gelb, klar	gelb, klar
Papaverin		gelb, klar	gelb, klar
Berberin	$CH_2<^{O-}_{O-}$-haltig	rot, klar	rot, trübe
Hydrastin		rot, klar	rot, trübe
Narcein		rot, trübe	rot, stark. Niederschl.
Narkotin		rot, klar	rot, stark trübe
Bulbocapnin	$CH_2<^{O}_{O}$ bis jetzt noch nicht nachgewiesen	rot, trübe	rot, Niederschlag
Corycavin		rot, trübe	rot, Niederschlag
Protopin		rot, trübe	rot, Niederschlag
Palmatin		dunkelgelb, klar	dunkelgelb, klar
Yaeorrhizin		gelb, klar	gelb, klar

Nach dem Ausfall dieser Reaktion enthält das Corycavin also mindestens eine Methylenoxydgruppe.

Die Methode ist von T o l l e n s und C l o w e s für aliphatische Methyläther auch zu quantitativen Zwecken ausgearbeitet worden. Mir ist es nach einigen Versuchen am Narkotin noch nicht gelungen, annähernd richtige Resultate zu erzielen.

[1]) 1,5 g Phloroglucin werden in einer Mischung von 75 g Wasser und 50 g konz. H_2SO_4 durch Erwärmen gelöst. Beim Abkühlen scheidet sich ein Teil des Phloroglucins wieder aus. Man läßt einige Stunden absetzen und filtriert dann die klare, gelbliche Lösung ab.

b) Nachweis einer Methylgruppe am Stickstoff.

Die tertiäre Natur des im Corycavin enthaltenen Stickstoffs war schon von Freund und Josephi dadurch bewiesen worden, daß sie aus Corycavin durch Anlagerung einer Jodmethylgruppe das quartäre Corycavinjodmethylat erhielten.

In das Wesen des Stickstoffs weiter einzudringen waren seitdem noch keine Versuche gemacht worden. Ich prüfte daher zunächst das Corycavin daraufhin, ob es am Stickstoff methyliert sei. Zu diesem Zwecke bediente ich mich der quantitativen Bestimmung der Methylimidgruppe nach Herzig und Meyer[1]). Bald nachdem die Jodwasserstoffsäure das Doppelkölbchen verlassen hatte, fing die vorgelegte Silbernitratlösung an sich zu trüben. Der Stickstoff war also methyliert. Nach etwa 1½ Stunden war der Prozeß beendet, die alkoholische Silberlösung hatte sich über dem Niederschlage völlig geklärt. Die quantitative Bestimmung des gebildeten Jodsilbers gab jedoch ein Resultat, das mit der Formel des Corycavins nur schlecht vereinbar war:

0,2496 g lieferten 0,1986 g AgJ = 5,1% CH_3.

Gibt man dem Corycavin die Formel $C_{23}H_{23}NO_6$, so enthält es bei einer CH_3-Gruppe 3,7% CH_3.

Der Versuch wurde daher nochmals wiederholt.

0,2396 g lieferten 0,1912 g AgJ = 5,1% CH_3.

Das Resultat blieb also dasselbe.

Eine Erklärung für dieses mit dem erwarteten Wert schlecht stimmende Ergebnis der quantitativen Bestimmung kann bis jetzt noch nicht gegeben werden.[2])

War es also so nicht möglich gewesen, unzweifelhaft festzustellen, wieviel Methylgruppen am Stickstoff des Corycavins haften, so war durch die Versuche wenigstens qualitativ bewiesen, daß der Stickstoff methyliert ist.

---

[1]) Meyer, Analyse und Konstitutionsbestimmung organischer Verbindungen, 2. Aufl., S. 834.

[2]) Zur Kontrolle meiner Arbeitsweise und der benutzten Reagenzien führte ich nach derselben Methode die quantitative Methylimidbestimmung am Hydrastininchlorhydrat aus. Der ganze Prozeß verlief genau wie bei den Corycavinbestimmungen, lieferte jedoch ein mit dem berechneten Wert vollkommen im Einklang stehendes Resultat:

0,1810 g lieferten 0,1762 g AgJ = 6,2% CH_3.

Berechnet für $C_{11}H_{12}NO_2.Cl$ und eine CH_3-Gruppe: 6,7% CH_3.

Eine Bestätigung dieses qualitativen Beweises und zugleich eine Sicherstellung der Zahl der am Stickstoff haftenden Methylgruppen konnte jedoch durch die beim Hofmann'schen Abbau des Corycavins durch erschöpfende Methylierung erhaltenen Resultate erbracht werden.

5. Ergebnisse des Hofmann'schen Abbaues durch erschöpfende Methylierung.

a) Darstellung des Corycavinmethyljodids.

Freund und Josephi gelangten zum Corycavinmethyljodid durch zweistündiges Digerieren der Base mit überschüssigem Jodmethyl im offenen Gefäß. Auch ich nahm zuerst die Darstellung in dieser Weise vor. Dabei gelang es mir jedoch nur selten, ein von unverändertem Corycavin freies Produkt zu erhalten, was sich stets daran zeigte, daß es nicht völlig in Wasser löslich war. Wahrscheinlich rührte dies daher, daß vom schwerlöslichen Jodmethylat einmal eingeschlossenes Corycavin dauernd der Reaktion entzogen wurde.

Ich suchte daher nach einem organischen, indifferenten Lösungsmittel, das genügendes Lösungsvermögen dem Jodmethylat gegenüber hatte, um diese störende Erscheinung zu verhindern. Ich fand es schließlich im Aceton. Zur Darstellung des Corycavinmethyljodids verfuhr ich nun folgendermaßen.

Die Base wurde mit Aceton angerieben und mit etwa der zwanzigfachen Menge ihres Gewichtes Aceton in ein Rundkölbchen gespült. Zu der am Rückflußkühler zum Sieden erhitzten Flüssigkeit wurde dann ein großer Ueberschuß von Jodmethyl (mindestens das zehnfache der berechneten Menge) durch den Kühler fließen gelassen. Nach vorübergehender Aufhellung konnte man die Abscheidung der quartären Base beobachten. Nach einstündigem Kochen war der Prozeß stets beendet. Das nach dem Erkalten ausgeschiedene Kristallpulver wurde abgesaugt; das klare, farblose Filtrat gab beim Einengen noch erhebliche Kristallabscheidung.

Es resultierte so ein blendend weißes Krystallpulver in theoretischer Ausbeute, das in heißem Wasser schwer, aber völlig löslich war. Zum Umkrystallisieren eignet sich am besten verdünnter Alkohol. Es krystallisiert daraus in reinweißen, stark lichtbrechenden, fast quadratischen Tafeln vom Zersetzungsschmelzpunkt 219—220°. Beim Liegen an der Luft, besonders beim Erwärmen wird es schnell intensiv gelb.

Durch Umsetzen mit Silbersulfat wird das in Wasser leicht, in Alkohol schwer lösliche Sulfat, durch Umsetzen mit Chlorsilber

das in Wasser und Alkohol ziemlich leicht lösliche Chlorid der quartären Base erhalten. Eine nähere Charakterisierung dieser Salze wurde vorläufig unterlassen.

b) Darstellung des Corycavinmethins aus Corycavinmethyljodid.

1. Versuch: Eine abgewogene Menge Corycavinmethyljodid wurde zunächst durch Digerieren mit einer abgewogenen Menge Silbersulfat in wässeriger Lösung in das leicht lösliche Sulfat verwandelt. Nach Entfernung des überschüssigen Silbers durch Schwefelwasserstoff wurde die vom Schwefelsilber befreite Sulfatlösung mit soviel berechneter Menge titrierten Barytwassers versetzt, wie zur Bindung der Schwefelsäure erforderlich war. Die farblose, vom Baryumsulfat abfiltrierte, alkalisch reagierende Corycavinmethylhydroxydlösung wurde nun wiederholt bis fast zur Trockne abdestilliert. Die Destillation geschah über freier Flamme aus einem Rundkölbchen mit Kugelaufsatz und angesetztem Kühler; das Destillat wurde in Salzsäure aufgefangen.

Nach Beendigung der Destillationen wurde das Destillat mit Goldchlorid versetzt und auf ein kleines Volumen eingeengt. Es trat keine Abscheidung von Krystallen ein. Aminbasen hatten sich also bei dem Destillationsprozeß nicht gebildet.

Der zuletzt fast zur Trockne gebrachte Inhalt des Destillationsgefäßes wurde mit verdünnter Salzsäure behandelt und ging dabei vollständig in Lösung. Aus der salzsauren Lösung konnte mit Ammoniak eine Abscheidung erzeugt werden, die sich mit Aether ausschütteln ließ. Der aus Alkohol umkrystallisierte Verdunstungsrückstand schmolz bei 150° und stellte nach seinem ganzen Verhalten eine Base dar. Die Ausbeute war verhältnismäßig schlecht. Offenbar war bei dieser Art der Zersetzung noch ein Teil der Ammoniumbase unzerlegt geblieben, denn die wiederholt ausgeätherte, ammoniakalische Flüssigkeit gab nach schwachem Ansäuern mit Schwefelsäure auf Zusatz von Jodjodkali noch einen starken Niederschlag.

Am Ende des Destillationsprozesses hatte sich im Kühler eine kleine Menge eines salbenartigen Körpers angesammelt, der sich in Alkohol leicht löste und sich beim Erwärmen mit Salzsäure tiefblau färbte. Er konnte nicht weiter charakterisiert werden.

2. Versuch. Bei einem zweiten Versuch verfuhr ich ähnlich wie beim ersten. Ich wich nur insofern ab, als ich das Corycavinmethyljodid selbst, in Wasser suspendiert, unter Zusatz von konzentrierter Natronlauge wiederholt der Destillation unterwarf. Auch hier war jedoch Trimethylamin nicht nachweisbar; jedoch hatte sich die ausschüttelbare Base in bedeutend besserer Ausbeute gebildet.

Bei allen späteren Darstellungen der Base verfuhr ich stets so, daß ich das Corycavinmethyljodid mit Wasser anrieb, in einen Erlen-

meyerkolben spülte und zu der Suspension einen großen Ueberschuß konzentrierter Natronlauge fügte. Nach etwa zehn Minuten langem Kochen hatte sich gewöhnlich so viel der sehr voluminösen Base gebildet, daß die Flüssigkeit fast breiartig wurde. Das Kochen wurde dann unterbrochen, die Flüssigkeit mit Aether ausgeschüttelt. Während der Aether abdestilliert wurde, wurde das Kochen der ausgeätherten Flüssigkeit fortgesetzt. Dabei trat gewöhnlich wieder eine reichliche Abscheidung ein, die ausgeäthert wurde. Diese Prozedur wurde so oft wiederholt, bis die ausgeätherte Flüssigkeit mit Jodjodkali keine Fällung mehr gab.

Während die ersten ätherischen Ausschüttelungen rein weiße Rückstände lieferten, zeigten die zuletzt ausgeätherten Teile mehr oder weniger starke Gelbfärbung. Die Ausbeuten an Rohprodukt schwankten in ziemlich weiten Grenzen und zwar zwischen 70—95% der Theorie, obwohl schließlich anscheinend immer unter denselben Bedingungen gearbeitet wurde.

Die erhaltene Base bildete nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Alkohol — auch über das salzsaure Salz — schneeweiße, sehr feine Nädelchen, die sich gewöhnlich knopfartig anordneten (Lupe). Schmelzpunkt 153—154°. Die Base ist sehr leicht löslich in Chloroform, leicht löslich auch in Aether selbst in krystallisiertem Zustande, ziemlich leicht löslich in heißem Alkohol, schwer löslich in kaltem Alkohol, praktisch unlöslich in Wasser.

Charakteristisch reagiert sie mit konzentrierter Salzsäure. Kocht man eine Spur davon mit einigen Tropfen dieser Säure, so entsteht eine intensive Braun-, Grün- , endlich Tiefblaufärbung. Konzentrierte Schwefelsäure, E r d m a n n's und F r ö h d e's Reagens färben momentan braunrot.

Das salzsaure Salz der Base ist in Wasser schwer löslich und krystallisiert daraus in sechseckigen Blättchen. Das Sulfat ist in Wasser ziemlich leicht löslich und krystallisiert daraus in kleinen wetzsteinförmigen Krystallen.

Zur Elementaranalyse und Stickstoffbestimmung wurde die Base mehrmals aus Alkohol umkristallisiert und über Schwefelsäure im Vakuumexsikkator getrocknet. Die analytischen Werte sind folgende:

1. 0,1976 g lieferten 0,4926 g CO_2 und 0,1079 g H_2O.
2. 0,1808 g lieferten 0,4536 g CO_2 und 0,0992 g H_2O.
3. 0,2880 g lieferten 9,6 ccm trockenen Stickstoff (t = 20,6; p = 743 mm).

Sie paßten gut auf die durch Wasserabspaltung aus Corycavinmethylhydroxyd erhaltene Formel: $C_{24}H_{25}NO_6$.

	Gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	3.	$C_{24}H_{25}NO_6$ = 423,2:
C	68,0	68,4	—	68,00%
H	6,1	6,1	—	5,95%
N	—	—	3,8	3,30%

Der Prozeß hatte sich somit so vollzogen, wie der zweiten Phase der Hofmann'schen Reaktion bei Alkaloiden mit cyclischer Bindung des tertiären Stickstoffatoms und hydriertem stickstoffhaltigem Ring entspricht, also nach folgender Gleichung:

$$C_{23}H_{23}NO_6{<}^{CH_3}_{J} + KOH = KJ + H_2O + C_{23}H_{22}O_6N.CH_3$$

Danach mußte in der erhaltenen tertiären Base, der ich den Namen Corycavinmethin geben möchte, eine doppelte Bindung enthalten sein. In der Tat ging eine momentane Addition von Brom ohne Bromwasserstoffentwicklung vor sich, wenn man zu einer Chloroformlösung der Base in Chloroform gelöstes Brom tropfte. Das Additionsprodukt konnte ich jedoch nicht fassen. Beim Verdunsten der Chloroformlösung im Vakuumexsikkator hinterblieb stets eine tiefblaue schmierige Masse, die nicht zur Krystallisation zu bringen war.

c) Darstellung des Corycavinmethinmethyljodids.

Corycavinmethin wird mit einem großen Ueberschuß von Methyljodid eine Stunde lang gekocht. Die Base geht anfangs in Lösung. Bald scheidet sich jedoch das Additionsprodukt in Form eines weißen Pulvers ab. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Jodmethyls hinterbleibt es als schneeweißes Krystallmehl, das, getrocknet, etwa der theoretischen Menge entspricht.

Die Bildung dieses Jodmethylates geht anscheinend bedeutend leichter vor sich als die des Corycavinjodmethylates. Wie ein Versuch lehrte, war sie schon nach viertelstündigem Erhitzen auf dem Wasserbade beendet.

Das Corycavinmethinmethyljodid, $C_{24}H_{25}O_6N{<}^{CH_3}_{J}$, ist in heißem Wasser ziemlich schwer, in Alkohol leichter löslich. Am besten läßt es sich aus verdünntem Alkohol (1 + 1) umkrystallisieren. Es bildet dann kleine, weiße, lichtbrechende, schiefwürfelförmige Kristalle, die an der Luft leicht einen gelblichen Ton annehmen. Zersetzungsschmelzpunkt 218—219°. Mit konzentrierter Salzsäure gekocht, gibt das Corycavinmethinmethyljodid dasselbe Farbenspiel

wie die Muttersubstanz. Durch Umsetzen des Jodids mit Chlorsilber entsteht ein in kaltem Wasser schwer lösliches Chlorid. Die Lösung des Chlorids in lauwarmem Wasser gibt mit Salpetersäure ein in kaltem Wasser sehr schwer lösliches Nitrat der quartären Base.

d) Abspaltung des Stickstoffs und Gewinnung eines stickstofffreien Spaltungsproduktes aus Corycavinmethinmethyljodid.

Um die Art der Einwirkung von Laugen in der Hitze auf Corycavinmethinmethyljodid zu studieren, wurde zunächst dieselbe Versuchsanordnung gewählt, wie beim zweiten analogen Versuch am Corycavinmethyljodid.

1. Versuch. Das Corycavinmethinjodmethylat (1 g) wurde in Wasser suspendiert und mit einem großen Ueberschuß von konzentrierter Natronlauge der wiederholten Destillation bis fast zur Trockne über freier Flamme unterworfen. Das Destillat wurde wieder in Salzsäure aufgefangen.

Beim Erhitzen ging zunächst Lösung des Jodmethylates unter Gelbfärbung der Flüssigkeit vor sich. Nach einiger Zeit traten in der Vorlage dicke Nebel auf und der Geruch nach Trimethylamin war unverkennbar. Der Inhalt des Destillierkolbens trübte sich bald, schließlich ließ sich die Abscheidung eines öligen Stoffes beobachten. Als das Destillat nicht mehr alkalisch reagierte, wurde der Prozeß unterbrochen.

a) Das Destillat. Das in Salzsäure aufgefangene Destillat hinterließ beim Eindampfen einen strahlig-krystallinischen Rückstand, dessen Gewicht nach dem Trocknen nicht ganz 0,1 g betrug. Die mit wenig Wasser bewirkte Lösung dieser Krystalle wurde in eine mit Salzsäure versetzte Goldchloridlösung filtriert. Der sofort entstehende, starke, gelbe Niederschlag wurde aus heißem Wasser umkrystallisiert. Beim Erkalten schieden sich die charakteristischen, gelben, farnkrautwedelähnlichen Krystalle des Trimethylaminchloroaurats aus. Die Goldbestimmung des bei 100° getrockneten Doppelsalzes ergab folgende Werte:

0,2032 g lieferten 0,1002 g Au = 49,3% Au.
Berechnet für $N(CH_3)_3.HAuCl_4$: 49,4%.

Danach war die Abspaltung von Trimethylamin gewährleistet.

b) Der Inhalt des Destilliergefäßes. Beim Erkalten des Kolbeninhalts ging der ölige Stoff in einen festen, amorphen Zustand über. Die darüber stehende klare Flüssigkeit wurde abgegossen und durch Wasser ersetzt. Beim Erwärmen trat keinerlei Veränderung ein. Das Gewicht betrug etwa 0,6 g.

Der amorphe Körper war glashart und in allen angewandten Lösungsmitteln (Wasser, Alkohol, Aceton, Chloroform, Eisessig, Salz-

säure) so gut wie unlöslich. Nachdem er mit salzsäurehaltigem Wasser ausgekocht worden war, lieferte er beim Verbrennen rein aromatische Dämpfe und gab, nach Lassaigne auf Stickstoff geprüft, keine Abscheidung von Berlinerblau oder auch nur Grünfärbung; er war also stickstofffrei.

Der amorphe Körper ähnelt in seinen äußeren Eigenschaften und in seiner Unlöslichkeit sehr dem auf gleiche Weise beim Hofmann'schen Abbau des Morphothebains von Pschorr und Knorr[1]) erhaltenen amorphen Körper, der neben dem erwarteten einfachen entstand. Sie hielten ihn für ein Polymerisationsprodukt des erwarteten stickstofffreien Produktes, das sie ihm durch Auskochen mit Alkohol entziehen konnten.

Ich versuchte daher gleichfalls, durch Auskochen des amorphen Körpers zu einem gut zu charakterisierenden Stoff zu gelangen. Der amorphe Körper wurde zu diesem Zwecke zerrieben und am Rückflußkühler mehrere Stunden mit absolutem Alkohol ausgekocht. Das klare alkoholische Filtrat, wovon einige Tropfen, mit Wasser versetzt, starke Trübung gaben, wurde zum freiwilligen Verdunsten sich selbst überlassen. Nach einiger Zeit setzten sich am Boden und an der Wandung des Gefäßes undeutlich krystallinische Gebilde ab, deren Menge jedoch so gering war, daß eine nähere Untersuchung nichts versprach.

Da die Vermutung nahe lag, daß die hohe Hydroxylionenkonzentration die Polymerisation des etwa ursprünglich entstandenen, einfachen Spaltungsproduktes begünstigt haben könnte, wurde derselbe Prozeß in wesentlich anderer Versuchsanordnung durchgeführt. Zunächst stellte ich mir eine Lösung von Corycavinmethinmethylhydroxyd her, indem ich das Corycavinmethinjodmethylat derselben Behandlung unterwarf, wie oben das Corycavinmethyljodid bei der Ueberführung in das entsprechende Ammoniumhydroxyd. Die Lösung des freien Corycavinmethinmethylhydroxyds roch schon in der Kälte stark nach Trimethylamin. Sie wurde nun der mehrfachen Destillation unterworfen, diesmal aber unter stark vermindertem Druck bei möglichst niedriger Temperatur unter Durchleiten eines kohlendioxydfreien Luftstroms.

Das Resultat war im wesentlichen dasselbe wie zuerst. Auch hier trat viel Trimethylamin auf; ein faßbares, erfolgversprechendes stickstofffreies Produkt konnte auch nicht isoliert werden. Von einer Verarbeitung einer größeren Menge Jodmethylat wurde daher vorläufig abgesehen.

[1]) Ber. 38 (1905), 3153.

Da die Annahme berechtigt erscheint, daß, wenn der erwartete stickstofffreie Körper primär wirklich gebildet wird, die in ihm sicher vorhandenen mehrfachen Doppelbindungen bei der Polymerisation in hohem Maße beteiligt sind, soll später versucht werden, das Corycavinmethin vor der Behandlung mit Jodmethyl einer gelinden Reduktion mit naszierendem Wasserstoff zu unterwerfen. Wie ich mich überzeugt habe, entsteht nämlich nach kurzer Einwirkung von Zink und Salzsäure auf Corycavinmethin eine durch Ammoniak fällbare, mit Aether ausschüttelbare Base, die mit kochender Salzsäure keine Blaufärbung mehr gibt und offenbar das gewünschte Reduktionsprodukt ist.

Der H o f m a n n'sche Abbau des Corycavins hat also eine Anzahl zum weiteren Studium geeigneter Reaktionsprodukte ergeben. Bezüglich der Natur des Stickstoffs läßt sich nunmehr folgender Schluß ziehen: Er ist tertiär, monocyclisch gebunden und monomethyliert.

6. Behandlung von Corycavin mit Zinkstaub und Salzsäure.

Durch Einwirkung reduzierender Agenzien (Zink und Salzsäure, Natriumamalgam) hatte sich bekanntlich am Narkotin eine ähnliche Spaltung des Kohlenstoffgerüstes vollzogen, wie beim Erhitzen mit Wasser unter Druck. Nur hatten sich dabei statt Opiansäure und Hydrocotarnin das Reduktionsprodukt der Opiansäure Mekonin und Hydrocotarnin gebildet. Nachdem erst die beiden Spaltungsprodukte, von denen das eine stickstoffhaltig, das andere stickstofffrei war, aufgefunden worden waren, war der zur Konstitutionserforschung des Narkotins einzuschlagende Weg gegeben, der denn auch zum Ziele geführt hat.

Im Hinblick auf diese erfolgreiche Reaktion einerseits, andererseits in der Hoffnung, eins oder mehrere der sechs im Corycavin enthaltenen Sauerstoffatome in Reaktion zu ziehen, unterwarf ich das Corycavin gleichfalls der Einwirkung von Zink und Salzsäure. Da das Corycavin leicht reagierende Doppelbindungen nicht besitzt — Brom wirkt in Chloroformlösung z. B. nicht ein — schien der Gedanke nicht unberechtigt, daß nur eine länger andauernde Einwirkung reduzierender Prozesse zu Veränderungen im Bau der Molekel führen könne, zumal bei der gewählten Methode der Reduktion mit Zinkstaub und Salzsäure ein großer Teil des gebildeten Wasserstoffs in molekularer Form entwich und nicht zur Wirkung gelangte. Ich setzte daher schon beim ersten Versuch das Corycavin einer mehrere Tage langen Einwirkung der reduzierenden Mittel aus.

Das Ergebnis dieser Behandlung des Corycavins war nun zwar nicht von der erwarteten Art, die Reaktion führte aber nach anderer Richtung zu interessanten Resultaten, die für die Konstitutionserschließung des Alkaloids von Bedeutung zu werden versprechen.

Nachdem ich mich in einem Vorversuch überzeugt hatte, daß die Behandlung von Corycavin mit Zink und Salzsäure während einiger Tage zu einem greifbaren Produkt führte, das auch in solcher Menge entstand, daß mit Rücksicht auf die immerhin beschränkte Quantität an Ausgangsmaterial an eine erfolgreiche Weiterverarbeitung gedacht werden konnte, führte ich schließlich den Prozeß nach zahlreichen Versuchen zur Erhöhung der Ausbeute in folgender Weise aus.

Corycavin (gewöhnlich 1 g) wurde in einem großen Reagenzglase in etwa der hundertfachen Menge Wasser suspendiert und mit einigen Kubikzentimetern Salzsäure (25%) unter Erwärmen zur Lösung gebracht. Hierzu wurde eine Messerspitze Zinkstaub gesetzt, worauf sofort die Wasserstoffentwickelung begann. Dann wurde das Reagenzglas in siedendes Wasser gestellt. Der Prozeß wurde nun gewöhnlich 5—6 Tage lang (mit Unterbrechung in den Nächten) unter Ersatz des Zinkstaubs und der Salzsäure und auch des Wassers im Gange gehalten.

Das bei der lebhaften Wasserstoffentwickelung rasch verdampfende Wasser muß deswegen stets ersetzt werden, weil sich sonst bei der immer zunehmenden Chlorzinkkonzentration ein auch in Wasserbadhitze schwerlösliches Zinkdoppelsalz des Corycavins und auch der entstandenen Produkte ausscheidet, das den Zinkstaub einhüllt und die Wasserstoffentwickelung verlangsamt oder auch ganz unterdrückt. Die Wasserstoffentwickelung darf aber nicht unterbrochen werden, da sonst unter Dunkelbraunfärbung des Reaktionsgemisches Nebenreaktionen verlaufen, die zur Bildung von unwillkommenen, bisher noch nicht gefaßten Produkten und zu schlechten Ausbeuten führen. Vielleicht greift auch das Chlorzink bei zu hoher Konzentration störend in den Prozeß ein.

Nach fünf- bis sechstägiger Reduktion wurde also der Prozeß unterbrochen. Bei 1 g Ausgangsmaterial kommt man dabei mit 5—10 g Zinkstaub und mit 20—30 ccm Salzsäure (25%) aus, um alles Corycavin umzuwandeln. Beim Abkühlen des Reagenzglasinhaltes scheidet sich rasch das Chlorzinkdoppelsalzgemisch der darin enthaltenen basischen Stoffe aus. Dieses Doppelsalzgemisch (A) wurde von der Mutterlauge (B) durch Absaugen getrennt; beide Teile wurden für sich verarbeitet.

A. Das Chlorzinkdoppelsalzgemisch.

Das Doppelsalzgemisch wurde in heißem Wasser, worin es leicht löslich ist, gelöst. Die Lösung wurde dann in einen Scheide-

trichter filtriert, ammoniakalisch gemacht und mit Aether bis zur Erschöpfung ausgeschüttelt. (Aetherauszug a; ausgeätherte, ammoniakalische Flüssigkeit b.) Beim Zufügen des Ammoniaks bis zur Wiederauflösung des Zinkhydroxydes färbte sich die wässerige Flüssigkeit fast stets blau, und zwar besonders intensiv, wenn die Reduktion eine Zeitlang bei ungenügender Verdünnung verlaufen war. Die Blaufärbung war sehr unbeständig, ging noch während des Ausschüttelns in Rot über und verschwand allmählich ganz.

a) Untersuchung des Aetherauszuges.

α) Die ätherischen Ausschüttelungen hinterließen nach dem Verjagen des Aethers gewöhnlich einen sirupösen Rückstand, der sich leicht in heißem Alkohol löste. Aus der heißen Lösung krystallisierten äußerst charakteristisch zu Rosetten angeordnete, feinfilzige Nadeln aus, die bei guter Ausbeute die ganze Flüssigkeit durchsetzten, so daß diese fast breiige Konsistenz annahm. Die Nadeln schmolzen bei 120—125° und stellten eine tertiäre Base dar (siehe unten).

β) Sehr oft enthielt der Rückstand der ätherischen Ausschüttelungen noch unverändertes Corycavin, das entweder schon beim Abdestillieren des Aethers auskrystallisierte oder beim Uebergießen des Rückstandes krystallinisch wurde. Durch seine Schwerlöslichkeit in Alkohol läßt es sich von der tertiären Base α trennen.

b) Untersuchung der ammoniakalischen mit Aether erschöpften wässerigen Lösung.

Da die Ausbeute der ausschüttelbaren Base trotz aller angewandten Modifikationen[1]) nie über 30% stieg und dabei oft keine Spur unveränderten, also gleichfalls mit Aether leicht ausschüttelbaren Corycavins mehr vorhanden war, so lag die Vermutung nahe, daß noch ein anderer, aber mit Aether nicht ausschüttelbarer, in Salzsäure und Ammoniak leicht löslicher Körper entstanden sein müsse.

Ueber die Natur des vermuteten Körpers fehlte zunächst eine begründete Vorstellung. Da die Prüfung auf alkaloidähnliche Basen mit Hilfe der empfindlichen Fällungsreaktionen am einfachsten erschien, nahm ich zunächst diese vor, und ich war dabei vom Glück begünstigt. Eine Probe der Lösung b wurde mit verdünnter Schwefelsäure schwach angesäuert und mit Jodjodkaliumlösung versetzt. Sofort entstand ein reichlicher, rotbrauner Niederschlag. Die

[1]) Die tertiäre Base entsteht auch bei der Behandlung des Corycavins mit Zinkstaub und Essigsäure.

Flüssigkeit b enthielt also in der Tat eine nicht ausschüttelbare, in salzsäure- oder ammoniakhaltigem Wasser leicht lösliche Base.

Zu ihrer Isolierung schlug ich daraufhin zunächst folgenden Weg ein. Ich dunstete die Flüssigkeit b auf dem Wasserbade zur Trockne ein und zog den Rückstand, der viel Zinkoxyd und Chlorammon enthielt, mit absolutem Alkohol aus. Beim Stehen des etwas eingeengten alkoholischen Auszugs schied sich eine weiße Masse aus, die zink- und chlorammonhaltig war. Die davon abfiltrierte alkoholische Lösung hinterließ nach dem Verjagen des Alkohols einen Rückstand, der immer noch zink- und chlorammonhaltig war. Nachdem ich mich davon überzeugt hatte, daß die Lösung einer kleinen Probe dieses Rückstandes in salzsäurehaltigem Wasser mit Quecksilberchlorid einen Niederschlag gab, löste ich auch den gesamten Rückstand in salzsäurehaltigem Wasser und fügte zur Lösung konzentrierte Sublimatlösung. Der weiße, flockige Niederschlag wurde abgesaugt, mit konzentrierter Sublimatlösung gewaschen und in Wasser suspendiert. Beim Erhitzen der Suspension trat völlige Lösung ein. Durch Einleiten von Schwefelwasserstoff in die noch warme Lösung wurde das Quecksilberdoppelsalz zersetzt. Beim Einengen der vom Schwefelquecksilber abfiltrierten klaren Lösung hinterblieb ein gelblicher, sirupöser, salzsäureenthaltender Rückstand, der zunächst nicht zum Krystallisieren gebracht werden konnte. Zur Vertreibung der freien Salzsäure wurde er mehrmals mit Alkohol auf dem Wasserbade eingedampft. Es resultierte so schließlich wieder ein sirupöser Rückstand, der beim Erkalten aber schnell zu gelblichen Krystallwarzen erstarrte, die offenbar das salzsaure Salz der neuen Base darstellten.

Nachdem erst einmal die Abscheidung der nicht ausschüttelbaren Base in Form einer kyrstallisierten Verbindung gelungen war, konnte auch bald eine bessere Methode zu ihrer Isolierung ermittelt werden. Auf der Suche nach schwerer löslichen und dadurch leichter in analysenreinen Zustand überführbaren Salzen, fand ich, daß Jodkalium im Ueberschuß in der Lösung des Chlorides einen Niederschlag erzeugte, der selbst beim Erhitzen der Reaktionsflüssigkeit bis zum Sieden unlöslich erschien. Die Abscheidung der Base aus der Flüssigkeit b, die also neben der Base noch Zink, Chlorammon und Ammoniak enthielt, ließ sich nun leicht durch Ueberführung in das Jodid bewerkstelligen.

Die, wenn nötig, etwas eingeengte und vom ausgeschiedenen Zinkoxyd abfiltrierte Flüssigkeit wurde mit Eisessig sauer gemacht und mit konzentrierter Kaliumjodidlösung versetzt. Sofort fiel das Jodid der neuen Base in pulveriger Form aus und konnte leicht ab-

gesaugt und gewaschen werden. Das so erhaltene Jodid stellte ein schweres, gelbliches, mikrokrystallinisches Pulver dar, das in siedendem Wasser schwer, in siedendem Alkohol noch schwerer in Lösung zu bringen war. Aus diesen Lösungen krystallisierte es in winzigen, unter der Lupe kaum erkennbaren Kryställchen beim Erkalten wieder aus.

Die Ausbeute an Jodid betrug schließlich gewöhnlich 0,6—0,7 g, wenn 1 g Corycavin genommen wurde.

B. Die Mutterlauge.

Die vom Chlorzinkdoppelsalz der bei der Behandlung mit Zinkstaub und Salzsäure erhaltenen Basen abgesaugte Mutterlauge wurde schließlich in genau derselben Weise wie die Lösung des Doppelsalzes verarbeitet. Sie enthielt stets nur noch sehr geringe Mengen der beiden Basen.

1. Die ausschüttelbare Base.

Die erhaltene Base — als solche charakterisierte sie sich ohne weiteres durch ihre Ausschüttelbarkeit aus der ammoniakalisch gemachten Lösung ihrer Salze, sowie durch ihren Stickstoffgehalt — ist in Chloroform sehr leicht, in heißem Alkohol leicht, in kaltem Alkohol schwer, in Wasser unlöslich. Aus Alkohol krystallisiert sie, wie schon oben erwähnt wurde, in charakteristisch zu Rosetten angeordneten, äußerst feinfilzigen Nadeln vom Schmelzpunkt 125°.

Mit starken Säuren gibt sie gut krystallisierende Salze. Aus den Lösungen ihrer Salze wird sie durch Ammoniak, kohlensaure und kaustische Alkalien ausgeschieden, ohne sich in einem Ueberschuß von Alkali wieder zu lösen. Bei einem in üblicher Weise ausgeführten Acetylierungsversuch mit Essigsäureanhydrid konnte die unveränderte Base fast quantitativ wiedergewonnen werden. Hydroxylgruppen sind danach in ihr nicht anzunehmen, ebensowenig eine Imidgruppe. Die Base kann also als eine tertiäre angesprochen werden. Mit Jodmethyl bildet sie ein gut krystallisierendes Jodmethylat. Durch die Phloroglucinschwefelsäuremethode läßt sich Gehalt an Methylenoxyd leicht nachweisen.

Die Elementaranalyse lieferte folgende Werte:

1. 0,1686 g gaben 0,4331 g CO_2 = 70,1% C und 0,1006 g H_2O = 6,7% H.

2. 0,2332 g gaben 0,5990 g CO_2 = 70,1% C und 0,1300 g H_2O = 6,2% H.

Zur Bestimmung der Molekelgröße wurden das Goldsalz der Base analysiert und die durch die Base bewirkte Siedepunktserhöhung von Chloroform gemessen.

a) Das Goldsalz wurde dargestellt, indem eine Lösung des salzsauren Salzes in verdünntem Alkohol in überschüssige Goldchloridlösung filtriert wurde. Der rotbraune, voluminöse Niederschlag löste sich beim Erwärmen leicht auf. Beim Abkühlen scheidet sich das rotbraune Goldsalz wieder aus, ohne jedoch krystallinische Struktur erkennen zu lassen. Das Goldsalz ist ziemlich leicht zersetzlich. Beim Trocknen bei 100° war eine Gewichtskonstanz nicht zu erreichen. Das zerriebene Goldsalz wurde daher im Vakuumexsikkator bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, bevor es zur Bestimmung des Goldgehaltes benutzt wurde. Die Bestimmung ergab folgende Werte:

1. 0,0615 g lieferten 0,0171 g Au = 27,8% Au.
2. 0,1820 g lieferten 0,0507 g Au = 27,9% Au.

Das Molekelgewicht berechnet sich aus diesen beiden Analysen auf durchschnittlich 368.

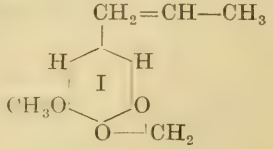
b) Die Bestimmung der Siedepunktserhöhung wurde im Rupp'schen Apparat in Chloroformlösung ausgeführt.

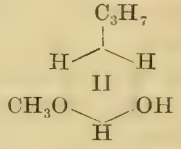
	Substanzmenge	Siedepunktserhöhung	Gewicht der Lösung	Molekelgewicht
1.	0,4180 g	0,175°	23,68 g	369
2.	0,2906 g	0,125°	26,01 g	327

Die Resultate differieren hier aus unbekannten Gründen zwar ziemlich erheblich. Doch ist danach wenigstens eine Verdoppelung der aus der Goldbestimmung erhaltenen Molekelgröße auszuschließen. Die Resultate der Verbrennung, die unter sich gut übereinstimmen, sind mit denen der Molekelgewichtsbestimmung vorläufig noch schlecht in Einklang zu bringen. Nimmt man die Molekelgröße mit 368 an, so läßt sich bei einem Gehalt der Base an C = 70,1% und an H = 6,7% und unter der Voraussetzung, daß die Molekel 1 Atom Stickstoff enthält, als bestpassend die Formel: $C_{22}H_{25}NO_4$ = 367,2 aufstellen. Daraus berechnen sich aber 71,9% C und 6,9% H. Die Formel möchte ich daher noch als vorläufige bezeichnen.

Von der Formel des Corycavins unterscheidet sie sich durch einen Mindergehalt von $1CO_2$ und einen Mehrgehalt von 2 H. Wie

man sich diese offenbare CO_2-Abspaltung denken könnte, dafür gibt die Beobachtung von Thoms[1]) bei der Reduktion von Isomyristicin mit Natrium und Alkohol einen Fingerzeig. Er erhielt so aus Isomyristicin (I) als Nebenprodukt in geringer Menge durch Aufspaltung der Methylenoxydgruppe und Reduktion der einen der beiden entstandenen Phenolhydroxylgruppen: 1 - Propyl - 5 - methoxy - 3-phenol (II):





Aehnlich könnte man sich auch die tertiäre Base entstanden denken. Hier wäre aber auch die zweite Phenolhydroxylgruppe der Reduktion anheimgefallen.

Da nun die tertiäre Base bei der Prüfung auf Methylenoxydgruppen noch positiv reagiert, so ergäbe sich daraus der Schluß, daß mindestens zwei Methylenoxydgruppen im Corycavin enthalten seien.

2. Die nicht ausschüttelbare Base.

Da das Chlorid der nicht ausschüttelbaren Base infolge seiner Leichtlöslichkeit in Wasser und Alkohol, das Jodid durch seine Schwerlöslichkeit in den beiden Lösungsmitteln zur Darstellung einer analysenreinen Verbindung wenig einladend war, suchte ich nach einem anderen durch Umkrystallisieren bequem zu reinigenden Salz. Ich vermutete im Bromid einen geeigneten Körper. Dies war auch in der Tat der Fall.

Zur Darstellung des Bromides und auch anderer Salze aus dem Jodid wurde dieses mit Wasser angerieben und zunächst in das Chlorid übergeführt, indem etwa eine Stunde auf dem Wasserbade mit einem Ueberschuß von feuchtem Chlorsilber erhitzt wurde. Die über dem Halogensilber stehende Lösung gab dann keine Jodreaktion mehr. Die Lösung wurde vom Niederschlag abgesaugt. Der Niederschlag wurde nochmals mit etwas Wasser ausgekocht. Die schwach gelbliche Chloridlösung der Base wurde dann zu verschiedenen Versuchen benutzt. (Fortsetzung folgt.)

[1]) Ber. 36 (1903), 3449.

Handelsgesellschaft Deutscher Apotheker

m. b. H.

Berlin NW. 21, Dortmunderstr. 11/12

Cöln — Dresden — München

empfiehlt den Herren Apothekenbesitzern folgende **unter eigener Kontrolle** stehende

Medizinal-Weine und Cognacs:

Ungarwein, Sherry, Portwein, Malaga, Bordeaux-, Rhein- und Moselweine, deutsche und französische Cognacs und Schaumweine.

Außer diesen genannten können sämtliche anderen Weine und Spirituosen von der **Handelsgesellschaft** bezogen werden, man verlange ausführliche Preisliste.

Die Lieferung erfolgt für Groß-Berlin frei Haus, nach außerhalb frei Bahnhof Berlin.

Den Mitgliedern der Handelsgesellschaft werden alle gefl. Weineinkäufe bei der Gewinnverteilung in Anrechnung gebracht, weshalb wir bitten, auch den Bedarf in Weinen für den Privatgebrauch bei der Handelsgesellschaft zu decken.

ICHTHYOL.

Der Erfolg des von uns hergestellten speziellen Schwefelpräparats hat viele sogenannte Ersatzmittel hervorgerufen, welche **nicht identisch mit unserem Präparat sind** und welche obendrein unter sich verschieden sind, wofür wir in jedem einzelnen Falle den Beweis antreten können. Da diese angeblichen Ersatzpräparate anscheinend unter Mißbrauch unserer Marken „**Ichthyol**“ und „**Sulfo-ichthyolicum**“ auch manchmal fälschlicherweise mit

Ichthyol

oder

Ammonium sulfo-ichthyolicum

gekennzeichnet werden, trotzdem unter dieser Kennzeichnung nur unser spezielles Erzeugnis, welches einzig und allein allen klinischen Versuchen zugrunde gelegen hat, verstanden wird, so bitten wir um gütige Mitteilung zwecks gerichtlicher Verfolgung, wenn irgendwo tatsächlich solche Unterschiebungen stattfinden.

Ichthyol-Gesellschaft
Cordes, Hermanni & Co.
HAMBURG.

Neu Neu!

Vorschriftsmässige Formulare.

(Ministerialverordnung vom 14. 5. 08.) betr.

1. Gesuch eines Apothekereleven um Zulassung zur pharmazeutischen Vorprüfung;
2. Gesuch betr. Zulassung zur pharmazeutischen Staatsprüfung;
3. Gesuch um Erteilung der Approbation als Apotheker.

Amtlich vorgeschriebener Text auf Schreibpapier in Kursiv-Rundschrift.

1 St. inkl. Porto u. Verpack. 10 Pf., 5 St. inkl. Porto u. Verpack. 45 Pf.
10 St. inkl. Porto u. Verpack. 70 Pf., auch gemischt.

Zu beziehen vom

Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins, Berlin NW. 87.

Französisch
Englisch
Italienisch

übt oder lernt man rasch und gründlich, wenn Vorkenntnisse schon vorhanden, mit Beihülfe einer französischen, englischen od. italienischen Zeitung. Dazu eignen sich ganz besonders die vorzüglich redigierten und bestempfohlenen zweisprachigen Lehr- u. Unterhaltungsblätter

Le Traducteur
The Translator
Il Traduttore

Probe-Nummern

für Französisch, Englisch oder Italienisch kostenlos durch den Verlag des *Traducteur* in La Chaux-de-Fonds (Schweiz).

Sapolentum Hydrarg. Görner

zur farblosen Quecksilber-Schmierkur

ist in Gelatinekapseln dispensierte 33⅓% Quecksilbersalbe, löst sich in Wasser.

Preis für 1 Schachtel mit je 10 Kapseln: à 3 gr. 1.50, à 4 gr. 1.75, à 5 gr. 2 M., wie ungt. ciner. in Papier.

Zu beziehen durch alle Großhandlungen oder direkt von

Görner, Hofapotheker
Berlin W., Ansbacherstr. 8.

Die geehrten Leser werden gebeten, bei Bestellungen auf die Anzeigen unserer Zeitschrift Bezug nehmen zu wollen.

Druck von Denter & Nicolas, Berlin C., Neue Friedrichstrasse 43.

ARCHIV

DER

PHARMAZIE

herausgegeben

vom

Deutschen Apotheker-Verein

unter Redaktion von

E. Schmidt und **H. Beckurts.**

Band 248. Heft 4.

BERLIN.
Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins.
1910.

Ausgegeben den 11. Mai 1910.

INHALT.

Seite

G. O. Gaebel, Beiträge zur Kenntnis des Corycavins (Schluß) . 241

L. van Itallie, Die Blausäure in der Gattung Thalictrum . . . 251

G. Badermann, Die Kultur offizineller Pflanzen in den deutschen Schutzgebieten 257

M. Willner, Ueber den Loango-Copal 265

G. Frerichs, Beiträge zur Kenntnis des Berberins. Ueber Berberrubin 276

M. Willner, Ueber den Sierra-Leone-Copal 285

H. Kunz-Krause, Ueber einige Salze der Gallipharsäure (Gallipharate): einer durch Oxydation aus der Cyklogallipharsäure erhältlichen Fettsäure 294

E. Bierling, K. Pape und **A. Vichöver,** Wertbestimmung der Cocablätter 303

Eingegangene Beiträge.

R. F. Weinland, Ueber das in der früher offizinellen Ferriacetatlösung enthaltene basische Ferriacetat.

(Geschlossen den 5. V. 1910.)

Diese Zeitschrift erscheint in zwanglosen Heften (in der Regel monatlich einmal) in einem jährlichen Umfange von 40 bis 50 Bogen. Ladenpreis für den Jahrgang Mk. 12,—.

Alle Beiträge für das „Archiv" sind an die

Archiv-Redaktion

Herrn Geh. Reg.-Rat Professor Dr. *E. Schmidt* in Marburg (Hessen) oder Herrn Geh. Med.-Rat Professor Dr. *H. Beckurts* in Braunschweig, alle die Anzeigen u. s. w., überhaupt die Archiv-Verwaltung und den Wohnungswechsel betreffenden Mitteilungen an den

Deutschen Apotheker-Verein

Berlin NW. 87, Levetzowstr. 16b

einzusenden.

Anzeigen.

1/1 Seite zum Preise von M 50.—; 1/2 Seite zum Preise von M 30.—; 1/4 Seite zum Preise von M 20.—; 1/8 Seite zum Preise von M 10.—. Die Grundschrift ist Petit. Beilage-Gebühr für das Tausend der Auflage — 5000 — M 10.—. Für Beilagen, welche nicht dem Format des „Archiv" entsprechen, bleibt besondere Vereinbarung vorbehalten.

a) Das Bromid der Base.

Ein Teil der Chloridlösung wurde mit konzentrierter Bromkaliumlösung versetzt. Sofort entstand ein gelblicher Niederschlag des Bromids der Base. Als ein weiterer Zusatz von Bromkaliumlösung keine Fällung mehr erzeugte, wurde der Niederschlag abgesaugt und mit bromwaserstoffhaltigem Wasser gewaschen. Das Bromid wurde dann aus siedendem Wasser umkrystallisiert. Beim Erkalten der heißen wässerigen Lösung schied es sich in stark glänzenden, gelblichenKryställchen aus, die die Form kurzer Stäbchen mit rechteckigen Flächen zeigten. Das nochmals aus heißem Wasser umkristallisierte Bromid wurde zur Brombestimmung benutzt. Es war bei 250° noch nicht zum Schmelzen zu bringen. Die Brombestimmung der lufttrockenen Substanz ergab folgenden Wert:

0,5070 g verloren, bei 105° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, 0,001 g an Gewicht. Der geringe Verlust dürfte von adsorbierter Feuchtigkeit hergerührt haben. Das Bromid enthält also kein Krystallwasser.

0,5060 g getrocknetes Bromid lieferten 0,1236 g Ag, aus dem zunächst AgBr durch Glühen im H-Strom erhalten; diese Menge entsprach 18,1% Br. Die sich daraus ergebende Molekelgröße des Bromids beträgt 442.

b) Das Nitrat der Base.

Die Brombestimmung des Bromids der Base wurde in der Weise ausgeführt, daß die abgewogene Substanz in viel heißem Wasser unter Zugabe von Alkohol gelöst wurde, und die heiße Lösung mit einem geringen Ueberschuß von Silbernitratlösung, dann mit 2 ccm Salpetersäure (12,5%) versetzt wurde. Als die vom Bromsilber abfiltrierte Lösung etwas eingeengt und dabei vom Alkohol nahezu befreit worden war, schieden sich beim Erkalten schön glänzende Kristalle aus, die das Nitrat der Base darstellten.

Die Darstellung des Nitrats kann auch durch Zusatz von Salpetersäure zu der Chloridlösung geschehen. Fügt man zu einer etwa 2% igen Chloridlösung tropfenweise Salpetersäure, so entsteht schon beim ersten Tropfen ein deutlicher Niederschlag, der sich zunächst beim Umschwenken wieder löst. Bei weiterem Zusatz von Salpetersäure entsteht dann ein bleibender, schnell krystallinisch werdender Niederschlag des Nitrates.

Das Nitrat ist fast unlöslich in salpetersäurehaltigem Wasser, in heißem Wasser löst es sich ziemlich leicht, in heißem Alkohol noch leichter. Bei langsamer Krystallisation lassen sich unter der Lupe rhombische Tafeln von gelblicher Farbe erkennen. Das Nitrat ist

bei 270° noch nicht geschmolzen, erst bei dieser Temperatur beginnt es sich zu schwärzen.

Die Elementaranalyse des bei 105° getrockneten Nitrates ergab folgende Werte:

1. 0,2002 g lieferten 0,4404 g CO_2 = 60% C und 0,0880 g H_2O = 4,9% H.

2. 0,2249 g lieferten 0,4880 g CO_2 = 59,2% C und 0,0948 g H_2O = 4,7% H.

c) Das Golddoppelsalz der Base.

Zur Darstellung des Golddoppelsalzes filtrierte ich mit Salzsäure angesäuerte Chloridlösung zu einer Goldchloridlösung. Es entstand sofort ein starker rotbrauner Niederschlag, der, aus einer mit je einem Tropfen Salzsäure und Goldchloridlösung versetzten Mischung aus gleichen Teilen Wasser und Alkohol umkrystallisiert, in dunkelbraune Krystalle überging, die unter der Lupe die Form gestreckt rhombischer Tafeln erkennen ließen. Zersetzungsschmelzpunkt ca. 185°. Die zerriebenen Kryställchen verlieren im Vakuumexsikkator nichts an Gewicht. Die Goldbestimmung lieferte folgenden Wert:

0,1129 g gaben 0,0316 g Au = 28% Au.

Das daraus durch Berechnung auf 1 Atom Gold erhaltene Molekelgewicht des Goldsalzes beträgt 704,5.

d) Natur der Base.

Ueber die Natur der den erhaltenen Salzen zu Grunde liegenden Base konnte nicht lange ein Zweifel bestehen. Sie gehört offenbar dem quartären Typus an, so wenig einleuchtend auch zunächst die Bildung einer quartären Base aus dem tertiären Corycavin im Hinblick auf die Darstellungsweise — Behandlung des Corycavins mit Zink und Salzsäure — sein mag.

Aber der überaus intensiv bittere Geschmack der Salze, der das Arbeiten mit diesen ziemlich unangenehm machte, die Unzerlegbarkeit der Salze durch Ammoniak und die Unmöglichkeit, die Base aus ammoniakalischer oder alkalischer Lösung auszuschütteln, wiesen mit aller Sicherheit auf die quartäre Natur hin.

Zwar erhält man mit konzentrierter Natronlauge aus der Chloridlösung einen dicken weißen Niederschlag. Dieser läßt sich aber weder mit Aether ausschütteln, noch enthält er Natrium oder Chlor. Diese Abscheidungsfähigkeit durch konzentrierte Natronlauge wirft nun noch ein neues Licht auf die Natur der freien Base. Sie stellt offenbar ein Phenolbetain dar. Die gewöhnlich wasserlöslichen Phenolbetaine können ja im allgemeinen durch konzentrierte Laugen

quantitativ ausgefällt werden. Dann müßte aber in den Salzen dieser Base eine freie Phenolhydroxylgruppe enthalten sein. In der Tat ließ sich durch Eisenchlorid typische Phenolreaktion in der neutralen Lösung des Chlorides hervorrufen: Es trat deutliche Grünbraunfärbung auf. Acetylierungs- oder Benzoylierungsversuche habe ich noch nicht angestellt.

Auch auf andere Weise konnte die quartäre Natur der Base noch näher erwiesen werden. Beim Kochen der Chloridlösung mit Natronlauge entstand ein Produkt, das mit Aether ausgeschüttelt werden konnte und mit Salzsäure ein sehr schwer lösliches, in schönen weißen Nadeln kristallisierendes Salz gab. Das Produkt stellt offenbar eine neue tertiäre Base dar und ist wohl auf dieselbe Weise gebildet worden wie die Methinbasen beim H o f m a n n 'schen Abbau.

Eine einwandfreie Lösung der Frage nach der Natur der vorliegenden Base wird natürlich der Vergleich der Analysen der freien Base selbst und ihrer Salze geben. Vorläufig konnte jedoch die freie Base noch nicht in genügender Menge analysenrein erhalten werden.

Erwähnt sei noch, daß die Prüfung des Chlorides auf Methylenoxydgruppen mit Phloroglucin-Schwefelsäure positive Reaktion gab, doch schien die Menge des abgeschiedenen Phloroglucids erheblich geringer zu sein als beim Corycavin.

e) Empirische Formel der quartären Base.

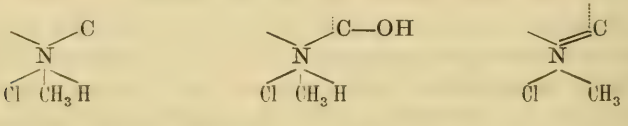
Obwohl ich noch von der definitiven Aufstellung einer Formel absehe, da hierzu noch eine größere Anzahl von Analysen der freien Base und ihrer Salze notwendig sind, so möchte ich doch die Resultate der beiden mitgeteilten Verbrennungen des Nitrates benützen, um wenigstens ein annäherndes Bild der empirischen Formel unter Zuhilfenahme der Molekelgewichtsbestimmungen zu geben. Die Elementaranalysen ergaben 60% bezw. 59,2% C und 4,9% bezw. 4,7% H. Das Molekelgewicht des Goldsalzes beträgt, wie ich oben mitgeteilt habe, 704,5. Zieht man hiervon den $AuCl_4$-Komplex = 339 ab, so erhält man für den Ammoniumkomplex rund 366. Addiert man hierzu den NO_3-Komplex 62, so ergibt sich als Molekelgewicht des Nitrates rund 428. Nimmt man nun im Nitrat der Base zwei Stickstoffatome an, so erhält man aus Analyse II und der Molekelgröße 428 glatt die empirische Formel $C_{21}H_{20}N_2O_8$ oder $C_{21}H_{20}NO_5.NO_3$ für das Nitrat:

	Gefunden:		Berechnet für ($C_{21}H_{20}N_2O_8$ = 428,2):
C	59,2	—	58,9%
H	4,7	—	4,7%
Au	—	28,0	28,0%

Die freie Base hätte dann die empirische Formel $C_{21}H_{20}NO_5.OH$ oder als Phenolbetain $C_{21}H_{19}NO_5$, was noch durch die Elementaranalyse zu beweisen ist.

Eine Vorstellung über den näheren Verlauf der Bildung dieser quartären Phenolbase aus Corycavin läßt sich auf Grund des jetzt vorhandenen experimentellen Materials noch nicht schaffen.

Dagegen möchte ich wenigstens eine Möglichkeit andeuten, wie allgemein aus einer tertiären Base eine quartäre unter der Behandlung mit Zinkstaub und Salzsäure entstehen könnte — ein Vorgang, wie er bis jetzt noch nicht beobachtet worden ist. Bei der tagelangen Einwirkung von Zinkstaub und verdünnter Salzsäure auf das Corycavin kann eine Reduktion oder eine Wasseranlagerung oder eine Hydrolyse, oder es können auch alle drei Prozesse zusammen sich abspielen. Dabei ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß ein dem Stickstoff benachbartes Kohlenstoffatom eine Hydroxylgruppe erhält, — sei es durch Reduktion einer Karbonylgruppe oder durch Anlagerung von Wasser oder endlich durch hydrolytische Spaltung z. B. einer Laktongruppe — die nun mit dem Wasserstoffatom, das am Stickstoff der tertiären Base anzunehmen ist, wenn sie in salzsaurer Lösung vorliegt, unter Wasserabspaltung und Bildung eines quartären Stickstoffs reagiert. Schematisch läßt sich der gedachte Vorgang folgendermaßen wiedergeben:



Eine analoge Abspaltung von Wasser unter Bildung einer quartären Base wird ja bekanntlich bei dem Uebergang der Karbinolform der Pseudammoniumbasen in die quartäre Ammoniumform angenommen.

7. Oxydation von Corycavinmethin mit Kaliumpermanganat in Aceton.

Während der oxydative Abbau bei Konstitutionserschließungsversuchen in der Alkaloidreihe meist wertvolle Aufschlüsse geliefert hat, war es beim Strychnin und Brucin lange Zeit nicht geglückt, krystallisierte, einheitliche Oxydationsprodukte in solchen Mengen zu gewinnen, wie zum weiteren Studium notwendig war.

Leuchs[1]) war es zuerst gelungen, durch Uebertragung einer von Sachs[2]) als erstem verwandten Arbeitsweise auf diese beiden Alkaloide, aus ihnen in sehr zufriedenstellender Ausbeute auf elegante Weise mehrere einheitliche, gut krystallisierende Oxydationsprodukte zu gewinnen.

Die von ihm angewandte Methode bestand in der Oxydation mit Kaliumpermanganat in Acetonlösung. Sie gestattete die Verarbeitung der freien Alkaloide und die Anwendung eliebig niedriger Temperaturen; ferner war es von Bedeutung, daß die entstandenen sauren Oxydationsprodukte als in Aceton unlösliche Kalisalze ausfielen und sich so der weiteren Einwirkung des Oxydationsmittels entzogen.

Auch ich griff zu dieser erfolgreich angewendeten Methode, nachdem ich mich längere Zeit vergeblich bemüht hatte, durch Oxydation des Corycavins mit Braunstein und Schwefelsäure und mit Salpetersäure[3]) zu faßbaren Produkten zu gelangen.

Daß die üblichen Oxydationsmethoden in wässeriger Lösung nicht auch zu wertvollen Ergebnissen führen könnten, möchte ich übrigens nicht behaupten. Aber man wird gezwungen sein, wenn man nicht mit glücklichen Zufällen rechnen will, in systematisch angelegter Abänderung der Arbeitsbedingungen vorzugehen, was natürlich sehr viel Ausgangsmaterial voraussetzt. Da mir vorläufig nur eine verhältnismäßig beschränkte Menge Material zur Verfügung stand, mußte ich davon zunächst absehen.

Mit Hilfe der Acetonmethode erhielt ich schon beim ersten Versuch, wenn auch nicht beim Corycavin selbst, ein gut charakterisierbares Oxydationsprodukt in ziemlich zufriedenstellender Ausbeute.

a) Oxydation des Corycavins.

0,5 g Corycavin wurden zunächst in 30 ccm Aceton durch Kochen am Steigrohr gelöst. Beim Abkühlen der Lösung auf 0° schied sich jedoch ein großer Teil des angewendeten Corycavins wieder aus. Ich fügte daher noch 30 ccm Aceton hinzu, löste wieder und kühlte die Lösung nur auf Zimmertemperatur ab. Hierzu setzte ich in kleinen Portionen soviel fein zerriebenes Kaliumpermanganat unter Kühlung hinzu, wie zehn Aequivalenten Sauerstoff entsprach,

---

[1]) Ber. 41 (1908), 1711.

[2]) Ber. 34 (1901), 497.

[3]) Ich lehnte mich hierbei an die von Schmidt, Arch. d. Pharm. 224 (1886), 226, 329, und von Haars ibid. 1905, 147 beschriebenen Arbeitsweisen an.

also 0,65 g. Die Reaktion verlief nach Zusatz der ersten Portionen Kaliumpermanganat unter Mangandioxydabscheidung ziemlich rasch, dann aber sehr langsam und war erst nach vielen Stunden beendet. Die weitere Verarbeitung geschah, wie unter b beschrieben ist. Das Ergebnis war nicht zufriedenstellend. Es konnten 0,38 g = rund 80% unverändertes Corycavin wiedergewonnen werden. Ein faßbares Oxydationsprodukt war nicht zu isolieren. Wahrscheinlich hatte sich mit dem Mangandioxyd die größte Menge des in Aceton schwerlöslichen Corycavins abgeschieden und war so der Einwirkung des Kaliumpermanganats entgangen, während der gelöste Teil vollständig verbrannt worden war.

Noch mehr Lösungsmittel zu nehmen, schien mir nicht ratsam. Ich gab daher die Oxydation des Corycavins selbst zunächst auf.

b) Oxydation des Corycavinmethins.

Da mir von früheren Arbeiten noch Corycavinmethin zur Verfügung stand, lag es nahe, die Oxydationsversuche bei diesem Produkt fortzusetzen, da dieser mit dem Corycavin in bekannter Beziehung stehende Körper, wie ein Vorversuch zeigte, in Aceton relativ leicht löslich war und außerdem die an einer Stelle sicher anzunehmende Aufspaltung des Ringsystems den Gedanken rechtfertigte, daß die Oxydation mehr als beim Corycavin nach einer Richtung verlaufen würde.

Es gelang mir nun in der Tat, ein krystallisiertes Oxydationsprodukt, eine Säure, zu fassen; daneben entstand noch ein zweiter Körper, der sich als ausschüttelbare Base vom Schmelzpunkt 195—196° charakterisieren ließ, die aber noch nicht näher untersucht wurde. Unter kleiner Abänderung der Arbeitsbedingungen wurden im ganzen sieben Oxydationen mit je 1,5 g Corycavinmethin durchgeführt. Die Ausbeute an reiner Säure stieg aber niemals wesentlich über 10%. Die Ausführung war folgende.

1,5 g Corycavinmethin wurden in 30 ccm Aceton, das über etwas Kaliumpermanganat rektifiziert worden war, gelöst und durch Eis auf etwa 0° abgekühlt. Hierzu wurden nach und nach 10 Aequivalente feinzerriebenes Kaliumpermanganat = 1,9 g gegeben. Die Oxydation verlief unter Wärmeentwicklung zuerst anscheinend etwas langsamer als später. Nach etwa einer Stunde war sie beendet, was sich durch das völlige Verschwinden der Permanganatfärbung anzeigte. Der entstandene Niederschlag (α) wurde von der Acetonmutterlauge (β) abgesaugt.

α) Der Niederschlag, aus Mangandioxyd bestehend und das Kalisalz der entstandenen Säure enthaltend, wurde noch

mit etwas kaltem Aceton gewaschen, dann trocken gesaugt. Das Waschaceton wurde zu β gefügt. Zur Gewinnung der im Niederschlag enthaltenen Säure wurde er mit etwa 50 ccm Wasser und einigen Glasperlen durchgeschüttelt, dann noch einige Zeit damit digeriert. Nach dem Absaugen und Auswaschen des Mangandioxydniederschlages wurde das etwas gelbliche, klare, alkalisch reagierende Filtrat zunächst mit Chloroform ausgeschüttelt. Beim Verdunsten hinterließ dieses gewöhnlich einen dunklen Firnis, der sich in Alkohol löste und beim Verdunsten derselben Neigung zum Krystallisieren zu haben schien; krystallisierte Produkte konnten hier jedoch nicht isoliert werden. Die mit Chloroform ausgeschüttelte, alkalische Lösung wurde durch Erwärmen vom Chloroform befreit und im Scheidetrichter mit Aether durchgeschüttelt, dann mit Salzsäure angesäuert. Es entstand eine starke, flockige Abscheidung, die beim kräftigen Umschütteln leicht in den Aether hineinging. Die Aetherschicht wurde nochmals mit natronhaltigem Wasser und dieses nach dem Ansäuern wieder mit frischem Aether durchgeschüttelt. Die ätherische Ausschüttelung wurde dann schnell durch ein trockenes Filter in einen Destillierkolben gegeben und eingeengt. Schon nach kurzem Destillieren schieden sich sehr kleine, hellgelb gefärbte Krystalle ab, die sich an der Gefäßwandung fest ansetzten und unter der Lupe rhombische, fast nadelförmig gestreckte Gestalt erkennen ließen. Nach dem Abdestillieren des Aethers bis etwa auf $\frac{1}{3}$ des ursprünglichen Volumens wurde das Uebrigbleibende zur weiteren Krystallisation sich selbst überlassen. Die ätherische Mutterlauge wurde dann freiwillig verdunsten gelassen; eine weitere Krystallabscheidung trat aber nicht mehr ein. Die ausgeschiedenen Krystalle der entstandenen Säure wurden mit etwas Alkohol erwärmt, dadurch von der Gefäßwandung losgelöst und gesammelt.

Die mit Aether extrahierte salzsauer gemachte Lösung zeigte eine starke, gelbgrüne Fluoreszenz; sie soll später noch einer eingehenden Untersuchung unterworfen werden.

β) Die Acetonmutterlauge wurde in vorgelegte Salzsäure abdestilliert. Der Inhalt der Vorlage gab, mit Goldchlorid abgedunstet, keine Krystalle. Amine waren also offenbar nicht entstanden.

Der sirupöse Rückstand im Destillierkolben wurde wieder in Aceton gelöst und in einen Scheidetrichter gegeben. Beim Zusatz von Wasser trat erhebliche Trübung ein, die mit Aether ausgeschüttelt wurde (Ausschüttelung $\alpha\alpha$). Die ausgeätherte Flüssigkeit wurde nun angesäuert und wieder ausgeäthert (Ausschüttelung $\beta\beta$).

$\alpha\alpha$) Die ätherische Ausschüttelung $\alpha\alpha$ hinterließ einen sirupösen Rückstand, der aus Alkohol in zweierlei Formen auskrystallisierte. Die eine erwies sich als unverändertes Corycavinmethin (Schmelzpunkt ca. 150°, mit konzentrierter Salzsäure trat die typische Blaufärbung ein), die andere als eine neue Base vom Schmelzpunkt 195—196°. Sie war nur in geringer Menge entstanden.

$\beta\beta$) Die ätherische Ausschüttelung $\beta\beta$ gab noch etwa 5% des angewendeten Corycavinmethins an roher Säure ab.

In der eben geschilderten Weise führte ich alle anderen Oxydationen aus, bisweilen wich ich nur insofern ab, als ich die Kaliumpermanganatmengen (bis zu 30 Aequivalenten) abänderte. Die Ausbeuten der Säure stiegen aber nie wesentlich über 10% des angewendeten Corycavinmethins. Bei Anwendung von 30 Aequivalenten Kaliumpermanganat dauerte die Oxydation viele Stunden.

Die Säure $C_{18}H_{15}NO_7$.

Aus etwa 10 g nach und nach verarbeiteten Corycavinmethins erhielt ich etwas über 1 g ziemlich rein aussehender, gelbgefärbter Säure. Vielleicht kann die Ausbeute gesteigert werden, wenn die Oxydation bei anderer Temperatur vorgenommen wird.

Die rohe Säure suchte ich zunächst durch Umkrystallisieren zu reinigen. Sie war jedoch in allen angewendeten Lösungsmitteln (Wasser, Alkohol, Aceton, Chloroform, Eisessig) fast unlöslich. Am wenigsten schwer löste sie sich noch in Eisessig. Zur Reinigung löste ich sie schließlich in natronhaltigem Wasser, schied sie daraus mit ziemlich viel Salzsäure ab und schüttelte sie mit Aether aus. Diese Operation wiederholte ich mehrmals. Ich erhielt die Säure auf diese Weise in weißen Kryställchen von rhombischer, fast nadelförmig gestreckter Gestalt. Zersetzungsschmelzpunkt 110 bis 111°.

Zu dieser Reinigung durch wiederholtes Ausschütteln möchte ich noch bemerken, daß der letzte Aetherauszug so schnell wie möglich abfiltriert werden muß, da die Säure, solange wie sie amorph ist, zwar im Aether leicht löslich ist; je reiner sie aber ist, um so schneller geht sie aus ihrer amorphen Form in den krystallinischen Zustand über, und scheidet sich dann fast vollständig aus ihrer ätherischen Lösung wieder aus.

Nach Lassaigne auf Stickstoff geprüft, erwies sich die Säure als stickstoffhaltig. Da sie bei Anwendung von Phenolphthalein als Indikator mit Kalilauge titriert eine scharfe Endreaktion gab, so versuchte ich eine quantitative Titration.

Ich löste sie zu diesem Zwecke in überschüssiger, gemessener $^n/_{10}$-Kalilauge auf und titrierte mit $^n/_{10}$-Salzsäure zurück. Die Lösung in Kalilauge war stets gelb gefärbt.

1. 0,1 g erforderten 2,90 ccm $^n/_{10}$ KOH.
2. 0,2 g erforderten 5,87 ccm $^n/_{10}$ KOH.

Hieraus ergibt sich, wenn man annimmt, daß sie wie eine einbasische Säure reagiert[1]), nach der Formel $M = \frac{10\,000.b.s}{c}$ (M = Molekelgewicht, b = Anzahl der in Reaktion tretenden Karboxylgruppen, s = Substanzmenge, c = Kubikzentimeter-Anzahl $^n/_{10}$ KOH) für 1 ca. 345, für 2 ca. 341 als Molekelgewicht.

Die Elementaranalyse der im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure getrockneten Säure ergab folgende Werte:

1. 0,1866 g lieferten 0,4154 g CO_2 = 60,7% C und 0,0762 g H_2O = 4,6% H.
2. 0,1711 g lieferten 0,3812 g CO_2 = 60,8% C und 0,0712 g H_2O = 4,7% H.

Die empirische Formel, die sich aus den Verbrennungsresultaten im Verein mit den Titrationsergebnissen vorläufig aufstellen läßt, wäre dann, wenn man in der Molekel 1 Atom Stickstoff annimmt, folgende: $C_{18}H_{15}NO_7$.

	Gefunden:				Berechnet für
	1.	2.	3.	4.	$C_{18}H_{15}NO_7$:
C	60,7	60,8	—	—	60,5%
H	4,6	4,7	—	—	4,2%
Mol.-Gew.	—	—	345	341	357,1

Ehe nicht eine eingehendere Untersuchung der Säure vorgenommen wird, läßt sich eine Deutung des Verlaufes der Reaktion nicht aussprechen. Durch Veresterung will ich zunächst die wirkliche Anzahl der Karboxylgruppen feststellen.

Methylenoxydgruppen ließen sich mit der Phloroglucinschwefelsäuremethode nicht mehr nachweisen.

C. Ein neues Alkaloid vom Schmelzpunkt 194°.

Beim Umkrystallisieren einer etwas über 200° schmelzenden, aber die Farbreaktionen des Corycavins gebenden Portion Rohcorycavins aus Chloroform-Alkohol schieden sich aus der Mutterlauge des auskrystallisierten Corycavins Krystalle aus, deren Form sich von der der Corycavinkrystalle ganz wesentlich unterschied.

Die Krystalle wurden nochmals umkrystallisiert und schmolzen dann bei 193—194°. In Chloroform sind sie spielend leicht löslich,

[1]) Eine zweite Karboxylgruppe kann durch den Stickstoff gebunden sein.

im Alkohol schwer. Ihr Schmelzpunkt änderte sich bei wiederholtem Umkrystallisieren nicht mehr. Sie stellten feine, weiße Nadeln dar. In ihrem Verhalten gegen konzentrierte Schwefelsäure, Erdmann's Reagens, Fröhde's Reagens konnte ein Unterschied mit Corycavin nicht beobachtet werden. Dagegen drehte die Lösung des Alkaloids den polarisierten Lichtstrahl nach rechts.

0,2 g, in 10 ccm Chloroform gelöst, drehten im 2 dcm-Rohr: + 4°. Danach annähernd $[\alpha]_D = + 100°$.

Von der definitiven Aufstellung einer Formel möchte ich noch absehen. Die ausgeführten Molekelgewichtsbestimmungen und Elementaranalysen stehen jedenfalls mit der Formel $C_{25}H_{25}NO_7$ nicht im Widerspruch.

Die Molekelgewichtsbestimmungen wurden nach der Siedepunktserhöhungsmethode im Apparat von Rupp mit Chloroform als Lösungsmittel (Konstante 36,6) ausgeführt:

	Substanzmenge	Siedepunktserhöhung	Gewicht des Lösungsmittels	Molekelgewicht
1.	0,4283 g	0,1325	26,17 g	452
2.	0,4209 g	0,1250	37,33 g	451

Die Elementaranalysen des über Schwefelsäure im Vakuumexsikkator getrockneten Alkaloids ergaben folgende Werte:

1. 0,2282 g lieferten 0,5628 g CO_2 und 0,1186 g H_2O.
2. 0,2248 g lieferten 0,5472 g CO_2 und 0,1161 g H_2O.

	Gefunden:				Berechnet für
	1.	2.	3.	4.	$C_{25}H_{25}NO_7$:
C	67,3	66,4	—	—	66,5%
H	5,8	5,8	—	—	5,6%
Mol.-Gew.	—	—	452	451	451,2

Das Bromid des Alkaloids scheidet sich aus der wässerigen Lösung in sehr kleinen, schiefwürfelförmigen Krystallen von weißer Farbe und dem Zersetzungsschmelzpunkt 224° aus.

Da ich in der allerletzten Zeit noch einmal 2 g allerdings noch nicht reinen Alkaloids beim Umkrystallisieren von Rohcorycavin gewinnen konnte, so ist es mir ermöglicht, noch weitere Untersuchungen daran anzustellen. Erst dann möchte ich, wenn es feststeht, mit welchem bekannten Corydalisalkaloid das neue Alkaloid in näherer Beziehung steht, einen entsprechenden Namen dafür wählen.

Mitteilungen aus dem pharmazeutisch-toxikologischen Institut der Reichs-Universität Leiden.

5. Die Blausäure in der Gattung Thalictrum.

Von L. van Itallie.

(Eingegangen den 27. II. 1910.)

Vor einigen Jahren (diese Zeitschrift 243, S. 553, 1905) habe ich einiges über das Vorkommen der Cyanwasserstoffsäure in *Thalictrum aquilegifolium* L. mitgeteilt. Diese Mitteilungen können jetzt einigermaßen ergänzt werden.

Thalictrum aquilegifolium L.

Die Verteilung der Blausäure in der Pflanze.

Wie früher mitgeteilt wurde, kann aus den Blättern und auch aus dem Stengel der Pflanze, nach Mazeration mit Wasser, ein Blausäure und Aceton enthaltendes Destillat erhalten werden, nicht aber aus der Wurzel. Die Cyanwasserstoffsäure sollte nicht in freiem Zustand, sondern nur gebunden anwesend sein.

Diese Mitteilungen müssen etwas berichtigt werden.

Untersucht man *Thalictrum aquilegifolium* zu verschiedenen Zeiten des Jahres, so sind die Ergebnisse nicht immer die gleichen.

Bei meinen fortgesetzten Untersuchungen hat sich ergeben, daß die Blausäure regelmäßig in freiem Zustande (event. schwach gebunden) nur in den Blättern vorkommt, und daß dieselbe in gebundenem Zustande angetroffen wird in den Blättern, den Nebenblättern, dem Stengel, der Blüte und dem Samen. In dem unterirdischen Teil findet sich Blausäure weder frei noch gebunden.

Die Untersuchungen wurden mikro- und makrochemisch angestellt.

Die Blätter von *Thalictrum aquilegifolium* sind zusammengesetzt, und zwar je nach der Varietät zweifach oder dreifach gefiedert. Bei der letztgenannten Varietät findet man meistens kräftigere Pflanzen, wie bei der erstgenannten. Der Blattstiel besitzt eine gut ausgebildete Scheide und ist dunkelviolett gefärbt. Dort, wo die Blattstielchen mit dem Stiel zusammentreffen, kommen drei Nebenblätter[1]) vor, und zwar zwei nach hinten, eins

[1]) Obwohl diese Organe nicht am Fuße der Blattspindel vorkommen, habe ich hier doch die Bezeichnung „Nebenblatt" gebraucht.

nach vorn gekehrt. Auch bei den Verzweigungen jeder Ordnung der Stielchen zeigen sich die Nebenblättchen. Die Fiederblättchen sind größer als die der Varietät mit dreifach gefiederten Blättern und fühlen sich auch viel fester an. Bei der erstgenannten Varietät sind auch die Nebenblättchen viel kleiner und ist die Blattspindel nicht dunkelviolett gefärbt.

Abgesehen von den Blättern unterscheiden sich die verschiedenen Varietäten von *Thalictrum aquilegifolium* durch die Farbe der Blüten. Bei den vorliegenden Untersuchungen wurden meistenteils die weiß- und die rotblütige Varietät verwendet.

Der Bau der Blättchen ist bei den untersuchten Varietäten gleich. Die Epidermis der Ober- und die der Unterseite ist nicht behaart; beide besitzen Spaltöffnungen und bestehen aus dünnwandigen, unregelmäßig-welligen Zellen. Im Palisaden- und im Schwammparenchym kommen weder Krystallzellen, noch Idioblasten vor.

Die mikrochemische Untersuchung geschah nach der bekannten von Treub und Greshoff angegebenen Methode, indem die Blättchen verwundet wurden und, so vorbereitet, nacheinander in alkoholische Kalilauge, in warme Ferro-Ferrilösung und verdünnte Salzsäure gebracht wurden und schließlich das Chlorophyll mit Alkohol ausgekocht wurde. Statt der von Treub empfohlenen Stahlbürste, benutze ich vielfach zum Verwunden der Blättchen ein gezähntes Rädchen, wie von den Damen zum Abzeichnen von Patronen gebraucht wird.

Auch wurden von den Blättchen Querschnitte gemacht, welche mit den oben genannten Reagentien auf freie (event. schwach gebundene) Blausäure untersucht wurden.

Bei wiederholter Untersuchung ergab sich, daß besonders in den jungen Blättchen immer HCN angezeigt werden konnte, und zwar im Schwammparenchym. Selten gelang es, die Blausäure in den Geleitzellen des Phloems zu finden und nur ein einziges Mal zeigten sich Körnchen von Berlinerblau im Xylem der Nerven. Die Vermutung liegt auf der Hand, daß die Cyanwasserstoffsäure in diesen Fällen bei der Verwundung der Blätter aus dem Parenchym in das Phloem übergegangen ist.

Diese Vermutung findet auch eine Stütze in der Untersuchung der Blattspindel, der Blattstielchen und des Stengels. In keinem dieser Teile wurde auch nur ein einziges Mal Blausäure angetroffen. Die Untersuchung fand unter anderem statt, indem auf Quer- und Längsschnitten die mikrochemische Blausäureprobe angestellt wurde.

Auch die Nebenblättchen, Blütenblätter, Griffel und Narben wurden frei von nicht gebundener Blausäure befunden, so daß diese nicht nur in den Blättchen gebildet, sondern auch in gebundene Form übergeführt wird. In gebundenem Zustande wird sie über die verschiedenen oberirdischen Organe verteilt.

Die Ergebnisse der mikrochemischen Untersuchung wurden bestätigt, indem die betreffenden Pflanzenteile, gleich nach der Einsammlung, in dem Destillierkolben, auf bekannte Weise, mit kochendem Wasser übergossen und mit Dampf destilliert wurden. Auf diese Weise vorgehend, konnte nur aus den Blättern HCN gewonnen werden, und zwar betrug die Maximalmenge, welche erhalten wurde, berechnet auf das frische Blatt bei

der weißblütigen Varietät 0,030%
der rotblütigen Varietät 0,024%

Schon hier kann erwähnt werden, daß die weißblütige Abart sich bei meinen Versuchen immer reicher an Blausäure (auch in gebundenem Zustande) ergab, als die rotblütige Varietät.

Durch verschiedene Destillationsversuche konnte ermittelt werden, daß sich in den Blättern, den Blattspindeln und -Stielchen, den Blüten und den Samen gebundene, durch Mazeration mit Wasser freiwerdende Blausäure findet. In den unterirdischen Organen konnte, wie oben schon angegeben, keine Blausäure nachgewiesen werden.

Bei der weißblütigen Varietät konnten im Stengel und in der Blattspindel 0,013—0,028% HCN, in den Blüten 0,01% ermittelt werden. Da es sich hier um die Bestimmung von oft kleinen Mengen Blausäure handelte, so wurde diese Säure auch immer qualitativ durch die Berlinerblau-Reaktion nachgewiesen.

Die Auffindung der Cyanwasserstoffsäure in den Samen geschah mit den zu diesem Zwecke sehr geeigneten Reagenzpapieren, und zwar mittels Guajak-Kupfersulfatpapier, Aloin-Kupfersulfatpapier und Pikrinsäure-Sodapapier (nach Guignard). Nach meinen Erfahrungen ist das erstgenannte Papier das am meisten empfindliche. Wo die Blausäure bei der Mazeration mit Wasser der pulverisierten Samen erst allmählich abgespaltet wird, und das Papier vielfach erst nach mehreren Stunden eine Verfärbung zeigt, ist das Guignard'sche Papier aber viel zweckmäßiger als das Guajakpapier. Bei verschiedenen Versuchen fanden nicht nur die drei genannten Papiere, sondern auch das alkalische Phenolphthalin-Kupferpapier Anwendung. Die bei allen eintretenden Verfärbungen, lieferten den Beweis für die Anwesenheit der Blausäure in gebundenem Zustande in den Samen.

Die Menge der Blausäure zu den verschiedenen Zeiten des Jahres.

In zwei aufeinander folgenden Jahren wurden die Pflanzen auf die darin enthaltenen Mengen freier (event. schwach gebundener) Cyanwasserstoffsäure untersucht. Die Destillation geschah mittels Dampf, und zwar wurden die Blätter, zur Bestimmung der freien Blausäure, in dem geschlossenen Destillierkolben durch einen Scheidetrichter mit kochendem Wasser übergossen und nun sogleich Dampf eingeleitet. Die Einwirkung des anwesenden Enzyms wurde so wohl ziemlich ausgeschlossen.

Zu gleicher Zeit wurden zwei gleiche Portionen der Blätter, von derselben gut gemischten Partie herrührend, schnell kleingeschnitten und in zwei verschiedenen Kolben mit Wasser übergossen. Zu dem einen Kolben wurde auch noch etwas Emulsin hinzugefügt. Beide Kolben wurden verschlossen und die Mazeration 24 Stunden fortgesetzt. Dann wurde die abgespaltene Blausäure überdestilliert und als AgCN bestimmt.

Der Zweck dieser Versuche war nicht nur die Bestimmung der Mengen freier und gebundener Blausäure, sondern auch zu erforschen, ob die Menge des anwesenden Enzyms genügte, um die glucosidisch gebundene Blausäure abzuspalten. Wäre dieses nicht der Fall, dann mußte die Hinzufügung von Emulsin die Entwickelung einer größeren Menge Cyanwasserstoffsäure hervorrufen. In den meisten Fällen geschah dieses auch, und ein einziges Mal wurde sogar nach Zufügung von Emulsin die doppelte Menge Blausäure erhalten, als bei der Destillation ohne Emulsin, und zwar wurde hier die für Thalictrumblätter außerordentlich hohe Ziffer von 0,1% erreicht.

In einer Reihe von Versuchen, welche im Jahre 1908 mit den gleichen Pflanzen (rotblütige Varietät) angestellt wurden, sind folgende Ergebnisse erzielt:

Blätter gesammelt:	Direkte Destillation:	Destillation nach 24 stündiger Mazeration	
		ohne Emulsin:	mit Emulsin:
13. Juni	0,0227%	0,051%	0,101%
25. Juni	0,019%	0,049%	0,049%
23. Juli	0,0237%	0,053%	0,066%
7. September ..	0,0175%	—	0,041%
15. September ..	0,02%	0,033%	0,042%
Blattstiele und Stengel:			
23. Juli	—	0,004%	0,007%
7. September ..	—	0,006%	0,016%
15. September ..	—	Spuren	0,006%

Am 22. September wurden 50 g unterirdischer Teile (vornehmlich Beiwurzeln) feingeschnitten und mit Emulsin enthaltendem Wasser 24 Stunden mazeriert. Die darauf folgende Destillation lieferte ein Destillat, das weder die Berlinerblau-Reaktion, noch eine Verfärbung des Guajak-Kupfersulfatpapiers hervorrief.

Bei einer anderen Versuchsreihe im Jahre 1909 waren die Ergebnisse wie folgt:

Blätter gesammelt:	Direkte Destillation		Destillation nach 24 stünd. Mazeration	
	weißbl. Var.	rotbl. Var.	weißbl. Var.	rotbl. Var.
3. Juni	0,016%	0,009%	0,038%	0,022%
9. Juni	0,021%	0,012%	0,040%	0,029%
10. Juni	0,015%	0,014%	0,034%	0,023%
9. September ..	0,017%	—	0,036%	—
			Nach Hinzufügung von Emulsin und Mazeration 0,042%	

Aus diesen Versuchen geht nach meinem Erachten hervor, daß der Einfluß der Jahreszeit auf den Blausäuregehalt bei Thalictrum innerhalb gewisser Grenzen gering ist. Das Verhältnis zwischen freier und gebundener Blausäure ist, wie sich auch aus Versuchen von Treub, Guignard u. a. bei anderen Pflanzenarten ergeben hat, von anderen Einflüssen abhängig. So von dem Alter der Blätter, der Beleuchtung usw. Von den vielen Versuchen, welche von mir bei Thalictrum angestellt wurden, will ich noch folgende hervorheben:

16. September. Gelbe Blätter: Weder freie, noch gebundene Blausäure.

16. September. Junge Blätter, aufgekommen an im Juli abgeschnittenen Pflanzen:

Freie Blausäure 0,030%
Gesamt-Blausäure 0,059%

Der Einfluß der Beleuchtung ergibt sich auch aus dem Folgenden: Blätter, welche 24 Stunden im Dunkeln verweilten, enthielten keine freie sondern nur gebundene Cyanwasserstoffsäure. Wurden die Pflanzen alsdann dem Lichte der Sonne ausgesetzt, so konnte nach wenigen Stunden mit der mikrochemischen Reaktion freie Blausäure nachgewiesen werden.

Bindungsform der Blausäure.

Wie ich früher schon mitteilte, kommt die Blausäure vermutlich in glucosidischer Bindung in *Thalictrum aquilegifolium*

vor, und zwar wahrscheinlich als Phaseolunatin, da unter den Spaltungsprodukten sich auch Aceton findet.

Es ist mir jedoch nicht gelungen, das Glucosid rein darzustellen. Wiederholte Male habe ich auf größere Mengen der Blätter die von Bourquelot u. a. für die Abscheidung der cyanogenen Glucoside angegebene Methode angewandt; ich erhielt aber nur nicht nennenswerte Mengen eines krystallisierten Körpers, nicht genügend zu einer weiteren Untersuchung. Auch Herr Bourquelot ist, wie er mir persönlich mitteilte, Schwierigkeiten bei der Darstellung der cyanogenen Glucoside, welche Aceton bei der Spaltung gaben, begegnet.

Die Cyanwasserstoffsäure gebenden Arten der Gattung Thalictrum.

Da sich ergeben hatte, daß die Samen des *Thalictrum aquilegifolium* einen Blausäure abspaltenden Bestandteil enthalten, benutzte ich die Samen anderer Thalictrumarten, um das Vorkommen der Cyanwasserstoffsäure in diesen Arten festzustellen.

Untersucht wurden Samen der nachstehenden Arten.

Die Samen wurden pulverisiert und mit Wasser in kleine Kochflaschen gebracht, welche in dem Stopfen Guajak-Kupferpapier und Guignard's Papier enthielten. Nur mit den Samen von *Thalictrum aquilegifolium* und von *Th. angustifolium* trat innerhalb 24 Stunden Blausäure-Reaktion ein.

Thalictrum	*alpinum* Linn.	*Thalictrum*	*isopyroides* C. A. M.
„	*ambiguum* Schleich.	„	*japonicum* Thunb.
„	*angustifolium* Linn.	„	*javanicum* Bl.
„	*aquilegifolium* Linn.	„	*laserpitiifolium* Willd.
„	*Chelidonii* D. C.	„	*macrocarpum* Gren.
„	*Cornuti* Linn.	„	*minus* Linn.
„	*corynellum* D. C.	„	*pauciflorum* Royle.
„	*Delavayi* Franch.	„	*petaloideum* Linn.
„	*dioicum* Linn.	„	*silvaticum* Bruegg.
„	*flavum* Linn.	„	*simplex* Linn.
„	*foetidum* Linn.	„	*sparsiflorum* Turcz.
„	*Fortunei* S. M.	„	*sqarrosum* Steph.
„	*glaucum* Linn.	„	*tuberosum* Linn.

Leiden, Februar 1910.

Die Kultur offizineller Pflanzen in den deutschen Schutzgebieten.

Von G. Badermann.

Die Kultur offizineller Pflanzen in den deutschen Schutzgebieten im Jahre 1909 hat ganz neue Aussichten für eine rationelle Ausbeutung dieser für die Pharmakologie wichtigen Gewächse eröffnet.

In nachstehendem mögen die Resultate zusammengestellt sein, welche in langjähriger Arbeit durch die Versuchsgärten der Kolonien erreicht worden sind.

Togo.

Im Versuchsgarten von Mansane-Mangu wurden im Jahre 1909 kultiviert:

Coffea vera. 1902 und 1903 wurden mehrere Hundert Nüsse unter Schattendächern ausgelegt, sie keimten innerhalb eines Monats. Die Pflanzen, in der ersten Regenperiode schon bis 0,50 m hoch, litten trotz regelmäßiger Bewässerung sehr in der Trockenzeit, so daß in dem folgenden Jahre viele eingingen, nur wenige Exemplare wuchsen bis 1 m hoch, aber auch diese gingen 1907 ein. Versuche unter günstigeren Bodenverhältnissen an Bachläufen in Moba erlitten ein ähnliches Schicksal. Die Versuche mit Kola sind endgültig aufgegeben.

Parkia africana. 1902 wurde eine größere Fläche (ungefähr 9 ha) angeschart. Das Wachstum geht in den ersten Jahren recht langsam vonstatten, besonders wenn der Boden von Raseneisenstein durchsetzt ist, wie an einigen Stellen der Pflanzung, hier sind größere Lücken. 1907 waren von 6400 Bäumchen 3500 Stück über mannshoch. Viele Bäume sind jetzt bis 4 m hoch und haben 0,30 m Stammumfang, 1 m über dem Erdboden gemessen; sie werden in diesem Jahr oder dem folgenden Früchte tragen. Der Handel mit dem von den Eingeborenen aus Parkia-Kernen hergestellten Dana-Dana-Kuchen ist schon jetzt nicht unerheblich. Dementsprechend haben diese wertvollen Bäume, die im Bezirk weit verbreitet sind, auch ihre Besitzer, die sie regelmäßig abernten. Die Pflege, die den Bäumen seitens der Eingeborenen zuteil wird, beschränkt sich jedoch auf ein frühzeitiges Abbrennen

des benachbarten Grases, um die Bäume vor späteren Steppenbränden zu schützen. Es vergeht kein Jahr, wo nicht Streitigkeiten bezüglich des Besitz- und Ausbeutungsrechtes der Parkia-Bäume zu schlichten sind.

Strophanthus hispidus. Einige 50 Sträucher aus den Jahren 1901 bis 1903 gedeihen ohne besondere Pflege und fruktifizieren vom dritten Jahr ab. Zwei Lasten Strophanthussamen wurden durch Vermittelung der Handelskammer in Hamburg mit 1,35 M pro Kilogramm verkauft.

Tamarindus indica. Bäumchen von 1905 sind kaum 0,50 m hoch, einige Tausend von 1908 stehen in Saatreihen. Die Anlage größerer Parkia-Bestände, etwa als Gemeindegut von Ortschaften, scheint für den Fall, daß Parkia-Kerne ein Exportartikel werden, durchaus nicht unrentabel, da die Bäume nach 7—8 Jahren schon Früchte tragen.

Die Versuchspflanzungen im Bezirk Kete-Kratschi wiesen auf:

K o l a (*Cola vera* und *acumiata*). Mit diesen wichtigen Bäumen sind bald nach Gründung der Station Kulturversuche angestellt und bis auf den heutigen Tag fortgesetzt worden. Keine Kultur verlangt hier so viel Pflege und Wartung, als gerade die Kola. In allen Lagen und Böden hat man sorgsam Versuche gemacht. Auch hier hat ein Nagetier die Wurzeln angefressen und manches Pflänzchen dadurch zerstört. Mit großen Schwierigkeiten ist es nun verbunden, die Bäumchen durch die große Trockenheit zu bringen. Trotz aller aufgewendeten Mühe ging doch jedes Jahr eine Anzahl ein. Auch manchen älteren Baum, der bereits Früchte getragen hat, hat dieses Los ereilt. Obwohl manche Bäume blühten und Früchte brachten, zum Teil sogar sehr große, die von den sachkundigen Haussaleuten sehr gelobt wurden, muß es doch ausgesprochen werden, daß unsere zahlreichen Versuche nur von geringerem Erfolg begleitet waren. Die hiesige lange und so außerordentliche intensive Trockenheit scheint dieser Waldbaum ohne Schaden nicht vertragen zu können. Aus Stecklingen Bäume zu ziehen, wie das in den ausgedehnten Regen-Waldgebieten der Goldküste häufig üblich ist, ist uns hier nicht gelungen.

P e r u b a l s a m b a u m (*Myroxylon Pereirae*) wurde erst in diesem Jahre ausgesät.

In der Station Sokode-Bassari züchtete man folgende offizinelle Pflanzen:

Acacia Seyal, Acacia catechu, Areca catechu, Caesalpinia coriaria, Calophyllum Inophyllum, Cassia fistula, Ceratonia siliqua, Cinnamomum camphora, Cinnamomum zeylanicum, Citrus

Aurantium, Citrus decumana, Citrus medica, Citrus nobilis, Coffea arabica, Cola sp., Dracaena sp., Erythroxylon Coca, Eucalyptus sp., Euphorbia sp., Ficus elastica, Manihot Glaziovii, M. dichotoma, M. heptaphylla, M. pianhyensis, Myroxylon Pereirae, Phoenix dactylifera, Pinus sp., Pterocarpus erinaceus, Punica granatum, Quebracho, Strophanthus hispidus, Strophanthus gratus, Tamarindus indica, Theobroma Cacao, Thuja occidentalis, Uragoga Ipecacuanha.

In den Saatbeeten der vorgenannten Station standen:

Acacia decurrens, Calophyllum Inophyllum, Cola sp., Erythroxylon Coca, Eucalyptus citriodora, Myroxylon Pereirae, Cinnamomum zeylanicum, Pterocarpus erinaceus, Strophanthus gratus.

Eingeführt wurden im Berichtsjahre an Drogen und Apothekerwaren insgesamt 22017 kg im Werte von 45 832 M, davon aus Deutschland 18 269 kg im Werte von 40 903 M.

Daß die Kolonien für pharmazeutische Erzeugnisse noch für lange Zukunft ein gutes Absatzgebiet bilden werden, obwohl dieselben die Urstoffe selbst im reichen Maße erzeugen, läßt sich auch daraus ersehen, daß der Staatssekretär Dernburg, welcher die neue Beschaffungsstelle für die Schutzgebiete eingerichtet hat, besonders den Grundsatz betont, daß bei Lieferungen für die Kolonien die deutschen Erzeugnisse bevorzugt werden sollen.

Deutsch-Ostafrika.

Unter den Pflanzungen des biologisch-landwirtschaftlichen Instituts zu Amani im Jahre 1909 sind erwähnenswert als Medizinalpflanzen:

Cinchona. Bei den Chininbäumen wiederholte sich in diesem Jahre dieselbe Erscheinung wie früher. In der Trockenheit litten sie stark unter der Beschädigung durch Wanzen, erholten sich jedoch nach Eintritt des Regens sehr bald. Jetzt stehen sie recht gut. In diesem Jahre wurde zum ersten Male ein größeres Quantum Rinde geerntet und zur Verarbeitung auf Chinin nach Deutschland geschickt.

Erythroxylon Coca. Die in der vollen Sonne stehenden Pflanzen zeigten eine sehr starke Blüten- und Fruchtbildung, während bei den im Schatten gepflanzten die Blattbildung eine bedeutend bessere war.

Erythroxylon novogranatense hat sich weiter gut entwickelt. Nur an einzelnen Stellen wurden Pflanzen durch einen Wurzelpilz getötet.

Marsdenia Condurango. Von dieser Art ist jetzt eine größere Menge Pflanzen vorhanden. Sie gedeihen gut und tragen reichlich Früchte.

Psychotria Ipecacuanha. Eine neue Sendung dieser Pflanzen kam aus Berlin an und wurde ausgepflanzt. Bis jetzt haben sich dieselben wenig gut entwickelt.

Strophanthus gratus und *St. hispidus* wachsen beide sehr üppig, haben reichlich geblüht, doch auch in diesem Jahre noch keine Früchte angesetzt. Ein Versuch, die Blüten künstlich zu befruchten, mißglückte aus vorläufig noch unbekannten Gründen.

Tamarindus indica wächst noch recht langsam. In Mombo wurde von wildwachsenden Tamarinden eine größere Menge Früchte geerntet und zur Beurteilung nach Hamburg geschickt. Das Ergebnis fiel ungünstig aus, was wahrscheinlich an mangelhafter Reinigung des Produktes durch hiesige Eingeborene lag.

Pflanzen, die ätherische Oele und verwandte Stoffe liefern:

Ylang-Ylang (*Cananga odorata*) gedeiht im Sigital weiter recht gut. Von den aus hier gewonnenen Samen gezüchteten jungen Pflanzen konnte bereits eine große Anzahl an Interessenten abgegeben werden.

Kampfer (*Cinnamomum camphora*). Die Kampferbäume wachsen auf gutem Boden recht gut und haben bereits Samen getragen. Es wurde ein Versuch gemacht, *Eucalyptus citriodora* als Schatten- und Windschutzbaum dazwischen anzupflanzen.

Eukalyptus (*Eucalyptus citriodora*) wächst gut und es wurde viel Samen abgegeben. *Eucalyptus Globulus* wächst ebenfalls recht gut, hat aber noch keine Samen getragen.

Melaleuca Leucadendron. Die Zahl der Bäume wurde durch Neupflanzung vermehrt.

Rhus succedanea. Die Pflanzen wachsen sehr langsam, stehen aber sonst ziemlich gut.

Sandelholz (*Santalum album*). Die alten Pflanzen sind bis auf eine, die ziemlich gut steht, eingegangen. Aus Daressalam wurden neue Samen erhalten und kamen zur Aussaat.

Fette und fette Oele liefernde Pflanzen.

Erdnuß (*Arachis hypgaea*). Durch Vermittelung der Firma Höbfer in Marseille wurde Saatgut von erstklassigen Erdnüssen, das aus Senegambien und Spanien stammte, besorgt und an Interessenten verteilt.

Kokosnuß (*Cocos nucifera*). Die alten im Sigital befindlichen Pflanzen stehen gut. Neuerdings wurde noch eine größere Pflanzung angelegt, die speziell für Düngungsversuche bestimmt ist.

Oelpalme (*Elaeis guineensis*). Die in einer Höhe von etwa 600 m befindlichen Pflanzen stehen gut. Eine derselben hat bereits Früchte getragen. In annähernd gleicher Höhe wurde eine Neupflanzung angelegt.

Farb- und Gerbstoffe liefernde Pflanzen.

Acacia decurrens (*green wattle*) und *mollissima* (*black wattle*). Von beiden Arten wurde je eine Tonne Rinde geerntet und zur Begutachtung nach Deutschland gesandt.

Annallo (*Bixa Orellana*). Die Pflanzungen wurden erheblich ausgedehnt. Versuchsweise wurde Farbstoff aus den Samen hergestellt.

Dividivi (*Caesalpinia Coriaria*). In einer Höhe von ungefähr 600 m wurde eine größere Pflanzung angelegt, die gut gedeiht.

Malettorinde (*Eucalyptus occidentalis*). Die älteren Pflanzen haben sich in der letzten Zeit ziemlich gut entwickelt.

Blauholz (*Haematoxylon campechianum*). Von den in einer Höhe von etwa 850 m ziemlich gut gedeihenden Bäumen konnten Samen geerntet werden, die bereits ausgesät wurden.

Pithecolobium dulce. Die Pflanzen wachsen in der Höhe von Anam langsam, im Sigital gedeihen sie besser.

Stryphnodendron Barbatimao. Die restierenden Pflanzen haben sich jetzt gut erholt und entwickeln sich besser als früher.

Gummi, Harze, Balsame und andere Sekrete liefernde Pflanzen.

Acacia Senegal. Die Pflanzen haben sich in der letzten Zeit besser entwickelt.

Callitris quadrivalvis hat bereits Samen getragen, wovon abgegeben werden konnte.

Copernicia cerifera. Viele Pflanzen sind infolge der Trockenheit eingegangen. Der Rest wächst langsam.

Liquidambar styraciflua. Das Wachstum ist jetzt besser.

Toluifera. Von den verschiedenen Peru- und Tolu-Balsam liefernden Arten sind noch einige Exemplare abgestorben. Das Institut erhielt aber neue Samen, die gut gekeimt sind. Die aus diesen gezogenen Pflanzen konnten bereits teilweise ausgepflanzt werden.

Kopalbaum (*Trachylobium Hornemannianum*). Die vorhandenen Bäume haben sich gut entwickelt. Eine Ausscheidung

von Kopal aus den absichtlich angebrachten Wunden war jedoch auch in diesem Jahre in keinem Falle eingetreten.

Die Kopalproduktion hat sich im wesentlichen auf derselben Höhe gehalten wie im Vorjahre. Die Ausfuhr stieg in der Menge von 109 067 kg auf 118 864 kg, dem Werte nach fiel sie von 138 918 M auf 138 532 M. Es ist nicht ausgeschlossen, daß durch die fabrikmäßige Herstellung von Kopal aus den bisher nicht beachteten Kopalfrüchten neue Aussichten für die Produktion dieses für die Lackfabrikation wichtigen Harzes eröffnet werden.

Die Einfuhr von pharmazeutischen Erzeugnissen betrug im Berichtsjahre an Drogen und Apothekerwaren insgesamt 220 580 kg im Werte von 395 947 M, davon kamen aus Deutschland 140 259 kg im Werte von 334 340 M, aus England 10 400 kg im Werte von 7788 M, aus dem übrigen Europa 1340 kg im Werte von 2615 M, aus Zanzibar 29 372 kg im Werte von 22 346 M, aus dem übrigen Afrika 19 751 kg im Werte von 18 225 M, aus Indien 18 482 kg im Werte von 10 393 M, aus den übrigen Ländern 976 kg im Werte von 240 M.

Kamerun.

Die Anpflanzungen von Medizinalpflanzen gehen über Versuche ohne viele Bedeutung nicht hinaus.

Die Einfuhr von pharmazeutischen Erzeugnissen betrug im Berichtsjahre an Drogen und Apothekerwaren insgesamt 125 265 kg im Werte von 212 047 M, davon kamen aus Deutschland 101 168 kg im Werte von 187 301 M, aus England 22 310 kg im Werte von 19 256 M, aus Frankreich 15 kg im Werte von 55 M, aus afrikanischen Nachbargebieten 51 kg im Werte von 234 M, aus Amerika 1721 kg im Werte von 5201 M, aus den übrigen Ländern 25 kg im Werte von 95 M.

Deutsch-Südwestafrika.

Im Forstgarten von Grootfontein sind die großen Saaten von Rizinus durch gewaltige Regengüsse vernichtet worden. Chininanpflanzungen sind im Versuch.

Die Einfuhr von pharmazeutischen Erzeugnissen betrug im Berichtsjahre an Drogen und Apothekerwaren insgesamt 118 319 kg im Werte von 153 197 M. Davon kamen aus Deutschland 106 380 kg im Werte von 124 147 M, aus England 8 kg im Werte von 108 M, aus Frankreich 7 kg im Werte von 480 M, aus Kapland 11 866 kg im Werte von 28 196 M, aus Amerika 8 kg im Werte von 60 M, aus den übrigen Ländern 50 kg im Werte von 206 M.

Kiautschou.

Im Gegensatz zu anderen ostasiatischen Plätzen besteht in Tsingtau kein besonderes Gesundheitsamt mit eigenem Exekutivpersonal; die sanitätspolizeilichen Revisionen werden vielmehr von Organen des Polizeiamts ausgeführt. Das stete Anwachsen der ausschließlich von Chinesen bewohnten Stadtteile, besonders Tapautau und Taitungtschen, in denen sich auch ein erheblicher Zuzug von Familien bemerkbar machte, erfordert eine unausgesetzte scharfe Kontrolle. Diese Revisionen stellen an die Beamten ganz besondere Anforderungen, da bei aller Gründlichkeit der Eigenart der chinesischen Bevölkerung in vieler Beziehung Rechnung getragen und daher ein erhebliches Maß von Kenntnis chinesischer Verhältnisse und Taktgefühl vorausgesetzt werden muß.

Unparteiische Besucher der Kolonie haben oft das Urteil ge äußert, daß Tsingtau die sauberste Stadt des Ostens sei.

Trotz verschärfter Maßnahmen gegen die Tollwut sind durch Hunde, die aus dem chinesischen Gebiete stammten, auch im Berichtsjahre wieder ein Sechstel Fälle von Tollwut, bei einer Ziege und fünf Hunden, amtlich nachgewiesen worden. Die in zwei Fällen durch Biß tollwütiger Hunde verletzten Personen unterzogen sich der Schutzimpfung.

Während des Berichtsjahres wurde eine größere Anzahl in Privatbesitz befindlicher Milchkühe chinesischer Abstammung mittels Rinderpestgalle und nachfolgender Einspritzung von Rinderpestblut geimpft.

Das Schlachthof-Laboratorium erfreut sich einer steigenden Inanspruchnahme durch die Behörden des Gouvernements und durch Private. In dem verflossenen Berichtsjahre sind neben den laufenden Untersuchungen für die Fleischbeschau 163 bakteriologische Arbeiten ausgeführt worden. Bei einer am 13. September 1909 gefangenen Ratte wurden Trypanasomen gefunden, deren Weiterzüchtung durch Verimpfung auf weiße Mäuse leider nicht gelungen ist. Gefärbte Objektträgerpräparate sind einem wissenschaftlichen Institut in Deutschland zu Vergleichsuntersuchungen eingesandt worden.

Die Arbeiten der mit dem Gouvernementslazarett verbundenen bakteriologischen Untersuchungsstation und des chemischen Laboratoriums sind in dem Kapitel „Gesundheitswesen“ behandelt.

In der bakteriologischen Untersuchungsstation sind während des Berichtsjahres 426 Untersuchungen ausgeführt worden, von denen, wie auch im Vorjahre, die große Mehrzahl auf den Sommer entfiel. Wiederum waren es zahlreiche bakteriologische Durch-

prüfungen von Darmkrankheiten unter den Leichtkranken der Marineteile, den Revierkranken und der Zivilbevölkerung, sowie von Trink- und Bilgewässern auf Schiffen, endlich auch von Brunnenwässern aus kleinen privaten und fiskalischen Anlagen, von Limonaden und sonstigen Getränken. Die Erforschung der eigentlichen Ursachen der hiesigen alljährlich im Sommer auftretenden Darmkrankheiten (Ruhr und Darmkatarrh) ist während der diesjährigen Krankheitsperiode weiter fortgesetzt worden.

Darmtyphus wurde bei 4 Mannschaften eines Torpedoboots, das gerade die Kreuzfahrt des Geschwaders in japanischen und koreanischen Gewässern mitgemacht hatte, bakteriologisch festgestellt. Das Dichtunterlandliegen des kleinen Fahrzeugs bietet hinreichend Möglichkeiten zur Einschleppung von Typhuskeimen aus verseuchter Gegend. Eine fünfte, ebenfalls bakteriologisch erwiesene Typhuserkrankung betraf einen Wärter der Untersuchungsstation, ein auf solchen Stationen nicht seltener Fall einer Berührungsinfektion durch typhöses Material. Bei zwei weiteren, ebenfalls bakteriologisch festgestellten Erkrankungen ergab sich kein Anhalt für die Ansteckungsquelle.

Eine größere Anzahl von Ratten ist auf Pest untersucht worden, stets ohne positives Ergebnis, was bei dem regen Schiffsverkehre mit pestverseuchten Orten Wunder nehmen muß.

Nahrungsmittel, z. B. Büchsenfleisch, waren auf Keimfreiheit zu prüfen.

Den breitesten Raum des Arbeitsfeldes nahmen nach wie vor die Untersuchungen des Leitungstrinkwassers ein, und zwar diesmal des aus der neuen Anlage im Litsun-Bette stammenden Trinkwassers. Diese wurden an drei Zapfstellen im Laboratorium täglich vorgenommen und in der angegebenen Summe von 426 Untersuchungen nicht mit einbegriffen.

Das Arbeitsfeld der chemischen Untersuchungsstation des Gouvernementslazaretts berührte im Berichtsjahre die verschiedensten Gebiete der angewandten Chemie. Behörden des Schutzgebiets und Geschäftsleute nahmen oft Gelegenheit, durch eine Untersuchung über Gegenstände aller Art sich Klarheit zu verschaffen.

Die Gesamtzahl der Untersuchungen betrug 400. Von 195 Wasserproben waren 124 als Trinkwasser zu beurteilen und kamen Beanstandungen nur selten vor. Es handelte sich entweder um Wasser aus der Tsingtauer Leitung oder aus Einzelbrunnen. Weniger günstig mußten die übrigen 71 Proben als Kesselspeisewasser bezeichnet werden. Oft wurde wegen zu großer Härte, hohen Salzgehalts und Abdampfrückstandes vor Verwendung zu genanntem Zweck gewarnt.

130 Untersuchungen betrafen Nahrungs- und Genußmittel. Von 71 Proben Marktmilch wurden 9 wegen Verfälschung durch Wasserzusatz beanstandet. In einem Falle war zu lange gelagertes Dauergemüse infolge Schimmelbildung verdorben. Mehrere Fässer aus Deutschland eingeführten Faßbieres waren während der Tropenreise schal geworden und zeigten Essigstich.

Aus Anlaß der Maßnahmen gegen den Vertrieb von Opium unter den Chinesen kam eine größere Anzahl sogenannter Opiumabgewöhnungsmittel zur Untersuchung. Die meist in Pillenform von den Händlern vertriebenen Fabrikate enthielten mit wenigen Ausnahmen starke Mengen Morphin oder Opium. Ihr Wert dürfte demnach ein recht zweifelhafter sein und eher dem Opiumverbrauche Vorschub leisten.

Arbeiten aus dem pharmazeutischen Institut der Universität Bern

Untersuchungen über die Sekrete.

Von A. Tschirch.

84. Ueber den Loango-Copal.

Von M. Willner.

(Eingegangen den 2. III. 1910.)

Die zur Untersuchung herangezogenen Copale sind sicherer Provenienz. Das einwandfreie Material wurde von den Herren Worlée & Co. in Hamburg geliefert.

Loango-Copal.

Der Loango-Copal gehört nach dem System der Harze von A. Tschirch zu den Copaibo-Copalen und bildete sehr ungleich große, bald rundlich kugelige oder stalaktitische, bald unregelmäßige hellgelbliche bis rötlich gelbe Stücke mit geringer Verwitterungsschicht, untermischt mit Pflanzenteilen. Geruch schwach und wenig angenehm, terpentinähnlich, muffig.

Löslichkeitsverhältnisse.

Für die Lösungsversuche wurde eine etwas größere Menge Harz pulverisiert und für jeden Versuch immer 1 g Substanz und

50 ccm Lösungsmittel genommen. Diese Mischung wurde längere Zeit unter bisweiligem Umschütteln bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen und nach dem Abdekantieren mit weiteren 50 ccm Lösungsmittel übergossen. Dies wurde solange wiederholt, bis nichts mehr in Lösung ging. Die Löslichkeitsverhältnisse waren wie folgt:

In Aetheralkohol lösten sich 98,7%
(Der ungelöste Teil bestand fast ausschließlich aus mineralischen Bestandteilen.)
In Alkohol lösten sich 68,0%
In Aether lösten sich 74,9%
In Aceton lösten sich. 66,0%
(Stellte eine etwas trübe Lösung dar mit undurchscheinendem Rückstand, dessen Ränder grünlich gefärbt waren.)
In Benzol lösten sich 64,5%
In Chloroform lösten sich 89,5%
(Der Rückstand war zähe, aber nicht klebrig.)
In Petroläther lösten sich 56,0%
In Pyridin, schon in 5 ccm mit etwas gelblicher Farbe bis auf mineralische Bestandteile, vollständig löslich.
In Chinolin ebenso.

Bestimmung der Konstanten.

Säurezahl direkt	106,4—114,8
Säurezahl indirekt	114,8—120,4
Verseifungszahl heiß	126,0—134,4
Verseifungszahl kalt (nach 24 Std.)	142,8—154,0

Trockene Destillation.

100 g fein gepulverter Loango-Copal wurden in einer geräumigen Retorte durch Erhitzen auf einem Sandbade der trockenen Destillation unterworfen. Die Substanz fing zuerst an sich zu bräunen, blähte sich auf und schmolz zu einer heftig schäumenden, gelbbraunen Flüssigkeit, aus der sich dicke weiße Dämpfe stoßweise entwickelten. Bei 118° ging die Masse etwas zurück und es destillierten ca. 4 g brenzlich stechend riechendes Wasser von saurer Reaktion über, sodann von 140—220° ca. 10 g eines leichtflüssigen, stechend riechenden, hellgelben Oeles, welches ebenfalls sauer reagierte und sich an der Luft rötlich färbte. Die Temperatur stieg sodann auf 240°, wobei ein hellgrünes, sauer reagierendes Oel destillierte. Dasselbe fluoreszierte blaugrün und ergab bei 320° eine Ausbeute von ca. 30 g. Von 320—330° ging eine sirupartige aromatisch-teerig riechende rotgelbe Flüssigkeit über; dieselbe reagierte neutral,

beim Verdünnen mit Aether aber sauer. Ausbeute ca. 20 g; Fluoreszenz grün. Von 330—345° destillierte ein in der Durchsicht weinrotes, beim Verdünnen mit Aether ebenfalls sauer reagierendes sirupiges Oel von phenolartigem Geruche. Die Ausbeute war ca. 18 g, die Fluoreszenz grün.

Während der ganzen Destillation war weder im Retortenhals, noch in einer Vorlage eine Sublimation (von Bernsteinsäure oder Reten) wahrzunehmen.

In den Destillationsprodukten konnten Ameisensäure und Essigsäure, aber keine Spur von Bernsteinsäure nachgewiesen werden.

Die erhaltenen Fraktionen wurden vereinigt der Destillation im Vakuum (15 mm) unterworfen.

Dabei wurden folgende Fraktionen erhalten:

1. Von 120—130° destillierten 3 g eines gelben, leicht beweglichen Oeles, von terpentinähnlichem Geruch.

2. Von 160—180°, gleicht dem obigen, aber Geruch etwas schwächer; Ausbeute 3 g.

3. Von 180—200° ebenfalls, aber von dickerer Konsistenz. Ausbeute 2 g.

4. Von 200—220° übergegangenes Oel war gelbbraun und hatte eine schwache bläulich-grüne Fluoreszenz. Ausbeute 2,5 g.

5. Von 220—230° destillierten 3 g Oel. Es war von dunklerer Farbe, dickerer Konsistenz und deutlicherer Fluoreszenz als die vorigen.

6. Von 230—240° erhaltenes Destillat bildete eine sirupähnliche rotbraune Flüssigkeit von starker blaugrüner Fluoreszenz. Die Ausbeute betrug 2 g.

Wegen der geringen Ausbeute konnten keine näheren Untersuchungen der Oele angestellt werden.

Gang der Untersuchung.

Der Copal wurde zuerst mit Aether behandelt und die erhaltene ätherische Lösung dem fraktionierten Ausschütteln mit wässeriger Ammonkarbonat-, Natronkarbonat- und Kalihydratlösung, jeweilen solange bis die Alkalilösungen keine Harzsäuren mehr aufnahmen, unterworfen. Der in Aether ungelöst gebliebene Teil wurde dann in Aetheralkohol gelöst und die erhaltene Lösung fraktioniert ausgeschüttelt.

A. Aetherlöslicher Teil.

Ausschüttelung mit Ammonkarbonat.

Die ätherische Copallösung wurde mit 0,5% Ammonkarbonatlösung ausgeschüttelt, wobei ca. 30% Rohsäure erhalten wurde, die zu ihrer Isolierung ca. 320 g Ammoniumkarbonat benötigten.

Reinigung der Rohsäure.

Die Säure stellte nach der Abscheidung mit HCl und dem Trocknen ein weißes Pulver dar, das sich aber mit der Zeit etwas gelblich färbte. Die Reinigung bestand darin, daß sie in Alkohol gelöst, filtriert und durch Eintragen des Filtrates unter Umrühren in destilliertes Wasser, dem eine geringe Menge Salzsäure zugesetzt war, gefällt wurde. Es hatte sich dabei die freie Säure wieder ausgeschieden, welche gesammelt und getrocknet wurde. Trotz mehrmaligem Wiederholen dieses Verfahrens konnte die Säure in ganz weißer Farbe nicht erhalten werden. Es wurde daher folgende Methode versucht. Die ganze Säure wurde in Aether gelöst und nochmals mit Ammoniumkarbonatlösung ausgeschüttelt. Erst jetzt wurde ein ganz rein weißes Pulver, welches auch nach dem Trocknen weiß blieb, erhalten.

Die auf diese Weise erhaltene reine Säure konnte auf folgende Weise in zwei Komponenten zerlegt werden. Die Säure wurde in Alkohol gelöst und die Lösung mit konzentrierter alkoholischer Bleiacetatlösung im Ueberschuß versetzt. Sofort entstand ein voluminösgelatinöser Niederschlag. Derselbe wurde so schnell als möglich filtriert, um die Bildung von Bleikarbonat durch die Einwirkung von Luft auf das überschüssige Bleiacetat in der Lösung zu vermeiden. Das Filtrat wurde, nachdem es bei weiterem Zusatz von Bleikarbonat keinen Niederschlag gab, beiseite gestellt.

Der Niederschlag von harzsaurem Blei wurde in ein Gemisch von Alkohol und Eisessig eingetragen und mit viel Wasser verdünnt, wobei das entstandene Bleiacetat in Lösung blieb, während die in Freiheit gesetzte Harzsäure sich abschied. Die Operation mußte wiederholt werden, bis ein Teil der Säure in Alkohol gelöst mit Schwefelwasserstoff keine dunkle Färbung mehr gab. Das Waschen und Trocknen der Säure geschah in üblicher Weise.

Die vom unlöslichen Bleisalz abfiltrierte Lösung wurde in mit Essigsäure versetztes Wasser gegossen, wobei eine weiße Trübung entstand und eine gelbe klebrige Masse ausfiel, welche einige Male in Alkohol gelöst und mit verdünnter Salzsäure abgeschieden, zwar etwas weißer, aber immerhin doch noch klebrig war. Erst durch Lösen in 1%iger Natronhydratlösung und Fällen mit Chlorwasserstoffsäure gelang es, diesen Körper in fester Form zu erhalten. Auf diese Weise konnte die Rohsäure zerlegt werden in:

1. α-Loangocopalsäure vom Schmelzpunkt ca. 134°, die ein in Alkohol unlösliches Bleisalz liefert, und

2. β-Loangocopalsäure vom Schmelzpunkt ca. 56°, welche mit Bleiacetat nicht ausfällt.

Die Ausbeute der ersteren war ca. 60%, der zweiten ca. 40% der erhaltenen Rohsäure.

Die Krystallisationsversuche (mit Ausnahme von einem, der aber nicht wiederholt werden konnte) führten zu keinem Resultat.

α-Loangocopalsäure.

Löslichkeit.

In Alkohol ist die Säure leicht klar und vollständig löslich; beim Zusatz von Petroläther entsteht eine Trübung, die aber sogleich wieder verschwindet. In Aether, Benzol, Aceton und Chloroform dasselbe. In Petroläther nur wenig löslich. Die Lösungen reagierten sauer.

Elementaranalysen.

1. 0,1560 g Substanz verbrannten zu 0,4450 g CO_2 und 0,1608 g H_2O.
2. 0,1573 g Substanz verbrannten zu 0,4498 g CO_2 und 0,1630 g H_2O.

Der Prozentgehalt beträgt somit:

1. C = 77,80% H = 11,53%
2. C = 77,99% H = 11,60%

Gefunden im Mittel:

C = 77,89% H = 11,56%

Berechnet für die Formel $C_{20}H_{36}O_2$:

C = 77,92% H = 11,69%

Somit wurde diese Formel vorläufig für die α-Loangocopalsäure adoptiert.

Säurezahl direkt	154,0—158,2
Säurezahl indirekt	164,9—165,8
Verseifungszahl kalt	177,2—177,8
Verseifungszahl heiß	180,0—181,4
Jodzahl	78,4— 80,4

Aus der Titration berechnet	10,34%	K
Die Formel $C_{20}H_{35}O_2K$ verlangt	11,27%	K
In dem Silbersalz gefunden	25,91%	Ag
Die Formel $C_{20}H_{35}O_2Ag$ verlangt	26,02%	Ag
Jodadditionsvermögen	79,40%	J
Die Formel $C_{20}H_{36}O_2$ gebraucht, wenn sie 2 Atome Jod addiert	82,14%	J

Die α-Loangocopalsäure ist also eine einbasische Säure und enthält eine doppelte Bindung.

Cholesterinreaktionen.

1. Liebermann'sche Reaktion: rot — violett — schmutzig grünbraun.

2. Salkowski-Hesse'sche Reaktion: H_2SO_4 gelb ohne Fluoreszenz; Chloroform farblos; Tropfenfärbung keine.

3. Mach'sche Reaktion: braunrot — schmutzig grün.

4. Hirschsohn'sche Reaktion: schmutzig rot — grünlich.

5. Tschugaeff'sche Reaktion: Flüssigkeit gelb; Fluoreszenz keine.

β-Loangocopalsäure.

Löslichkeit.

Die Säure ist leicht löslich in Alkohol, Aether, Benzol, Chloroform, Aceton; in Petroläther aber schwer. Die Lösungen reagierten sauer.

Elementaranalysen.

1. 0,1553 g Substanz verbrannten zu 0,4218 g CO_2 und 0,1670 g H_2O.

2. 0,1584 g Substanz verbrannten zu 0,4282 g CO_2 und 0,1689 g H_2O.

Der Prozentgehalt beträgt somit:

1. C = 74,08% H = 12,03%
2. C = 74,24% H = 11,93%

Im Mittel:

C = 74,16% H = 11,98%

Zu diesen Resultaten paßt am besten die Formel $C_{15}H_{30}O_2$, welche 74,38% C und 12,39% H verlangt.

Säurezahl direkt	192,1—194,3
Säurezahl indirekt	198,2—199,9
Verseifungszahl heiß	203,5—204,7
Verseifungszahl kalt	199,4—201,3
Jodzahl	105,3—109,4
Aus der Titration berechnet	11,64% K
Die Formel $C_{15}H_{29}O_2K$ verlangt	13,83% K
Im Silbersalz gefunden	30,54% Ag
Die Formel $C_{15}H_{29}O_2Ag$ verlangt	30,94% Ag
Jodadditionsvermögen	107,30% J
Die Formel $C_{15}H_{30}O_2$ gebraucht, wenn sie 2 Atome Jod addiert	110,90% J

Die β-Loangocopalsäure ist also eine einbasische Säure und enthält eine doppelte Bindung.

Cholesterinreaktionen.

1. Liebermann'sche Reaktion: braunrot — braun — olivengrün.

2. Salkowski-Hesse'sche Reaktion: Chloroform schwach violett; H_2SO_4 rot ohne Fluoreszenz; Tropfenfärbung rosa.

3. Mach'sche Reaktion: gelbbraun — schmutzig grün.
4. Hirschsohn'sche Reaktion: braun — grünlich.
5. Tschugaeff'sche Reaktion: Flüssigkeit gelblich; Fluoreszenz keine.

Ausschüttelung mit Natriumkarbonat.

Nachdem die ätherische Copallösung an Ammoniumkarbonat nichts mehr abgab, wurde sie nach dem Waschen mit destilliertem Wasser, mit Natriumkarbonat in der gleichen Weise, wie bei den Ammoniumkarbonatausschüttelungen, behandelt. Nach ca. 40 Ausschüttelungen war die Lösung von der an Natriumkarbonat gehenden Säure vollständig befreit, wozu 360 g Soda verbraucht wurden.

Durch Lösen und Fällen zuerst aus Natriumkarbonat, dann aus Natriumhydroxyd wurde die Säure gereinigt.

Die alkoholische Lösung der Rohsäure ließ sich mit alkoholischer Bleiacetatlösung in zwei Komponenten zerlegen. Die durch Blei fällbare Säure konnte in reiner Form erhalten werden und stellte ein amorphes weißes Pulver dar vom Schmelzpunkt 60°. Sie wurde als Loangocopalolsäure bezeichnet. Der andere Teil, der durch Blei nicht gefällt wurde, konnte nicht in reiner Form erhalten werden und wurde nicht weiter untersucht. Er bildete eine schmierige Masse.

Loangocopalolsäure.

Die Säure ist leicht löslich in Alkohol, Aether, Chloroform, Benzol, Aceton; schwer in Petroläther. Die Lösungen besaßen eine saure Reaktion.

Elementaranalysen.

1. 0,1714 g Substanz verbrannten zu 0,4814 g CO_2 und 0,1858 g H_2O.
2. 0,1804 g Substanz verbrannten zu 0,5060 g CO_2 und 0,1942 g H_2O.

Der Prozentgehalt beträgt somit:

1. C = 76,59% H = 12,13%
2. C = 76,49% H = 12,04%

Im Mittel:

C = 76,54% H = 12,09%

Zu diesen Ergebnissen paßt am besten die Formel $C_{18}H_{34}O_2$, welche 76,56% C und 12,07% H verlangt.

Säurezahl direkt	185,1—187,3
Säurezahl indirekt	191,2—193,4
Verseifungszahl heiß	192,3—196,0
Verseifungszahl kalt	199,1—200,2
Jodzahl	88,7— 88,1

Aus der Titration berechnet	11,59% K
Die Formel $C_{18}H_{33}O_2K$ verlangt	12,19% K
In dem Silbersalz gefunden	27,00% Ag
Die Formel $C_{18}H_{33}O_2Ag$ verlangt	27,76% Ag
Jodadditionsvermögen	88,40% J
Die Formel $C_{18}H_{34}O_2$ gebraucht, wenn sie 2 Atome Jod addiert.	90,00% J

Auch die Loangocopalolsäure ist also eine einbasische Säure mit nur einer doppelten Bindung.

Cholesterinreaktionen.

1. Liebermann'sche Reaktion: gelb — braun — schmutzig grün.

2. Salkowski-Hesse'sche Reaktion: Chloroform farblos; H_2SO_4 rotgelb; Tropfenfärbung rot.

3. Mach'sche Reaktion: bräunlich grün.

4. Hirschsohn'sche Reaktion: allmählich schmutzig braun.

5. Tschugaeff'sche Reaktion: Flüssigkeit gefärbt; Fluoreszenz fehlt.

α-Loangocopalo-Resen.

Nachdem die ätherische Copallösung an Natriumkarbonat nichts mehr abgab, wurde sie mit Natriumhydroxyl ausgeschüttelt, wobei aber nach dem Ansäuern keine Harzausscheidung mehr hervorgerufen werden konnte. Nach dem Befreien der Harzlösung vom Aether wurde der Rückstand solange der Wasserdampfdestillation unterworfen, bis keine Oeltropfen mit dem Wasser mehr übergingen. In dem Kolben blieb eine gelblich-braune zähe Masse, die sich durch ihre Resistenz gegen Kalilauge in der Kälte und in der Hitze als Resen charakterisierte. Es gelang nicht, diesen Körper in analysenreiner Form zu erhalten. Das α-Resen löste sich in allen schon erwähnten Lösungsmitteln mit Ausnahme von Petroläther. In kalter 80%iger Chloralhydratlösung war es unlöslich, ebenfalls in heißer, wobei das Lösungsmittel durch das Resen nur getrübt wurde.

Cholesterinreaktionen.

1. Liebermann'sche Reaktion: rötlich braun — schmutzig braun.

2. Salkowski-Hesse'sche Reaktion: Chloroform farblos; H_2SO_4 hellbraun; Fluoreszenz keine.

3. Mach'sche Reaktion: violett — schmutzig grün.

4. Hirschsohn'sche Reaktion: rotbraun — violett.

5. Tschugaeff'sche Reaktion: Flüssigkeit gelb; Fluoreszenz fehlt.

Aetherisches Oel.

Das bei der Wasserdampfdestillation übergehende ätherische Oel wurde durch Ausziehen mit Aether und Aussalzen gesammelt. Nach dem Trocknen mit $CaCl_2$ und Entäthern wurde das Oel unter vermindertem Druck destilliert, wobei das meiste bei 160° überging. Das überdestillierte Oel war hellgelblich, fast farblos.

B. Aetheralkohollöslicher Teil.

Die nach dem Erschöpfen mit Aether hergestellte ätheralkoholische Copallösung wurde mit 0,5%iger Natriumhydroxydlösung ausgeschüttelt und die erhaltene alkalische Lösung in mit HCl angesäuertes Wasser gegossen, wobei sich ein reichlicher, gelblicher, flockiger Niederschlag ausschied, der nach dem Waschen mit destilliertem Wasser auf Tontellern getrocknet wurde. Sodann wurde eine etwas stärkere Natronhydroxydlösung benutzt, und es wurde ein gleicher Körper wie oben erhalten. Die beiden wurden nun vereinigt und mit heißem Alkohol ausgezogen, bis derselbe beim Verdampfen keinen Rückstand hinterließ. Nach dem Filtrieren wurde der alkoholische Auszug in salzsäurehaltiges Wasser gegossen, wobei sich ein weißer Körper ausschied und auf der Flüssigkeit in Form einer gelatinösen Masse ansammelte. Nach dem Waschen und Trocknen stellte es einen weißen amorphen Körper von saurer Reaktion dar, der nicht krystallinisch erhalten werden konnte. Sein Schmelzpunkt lag bei ca. 165°. Diese Säure wurde Loangocopalinsäure genannt.

Loangocopalinsäure.

Die Loangocopalinsäure löste sich in den gewöhnlichen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Petroläther. Die Lösungen besaßen saure Reaktion.

Elementaranalysen.

1. 0,1631 g Säure verbrannten zu 0,4735 g CO_2 und 0,1767 g H_2O.
2. 0,1622 g Säure verbrannten zu 0,4701 g CO_2 und 0,1734 g H_2O.

Der Prozentgehalt beträgt somit:

1. C = 79,17% H = 12,12%
2. C = 79,04% H = 11,96%

Im Mittel:

C = 79,11% H = 12,04%

Zu diesen Resultaten paßt am besten die Formel $C_{24}H_{44}O_2$, welche 79,12% C und 12,08% H entspricht.

Säurezahl direkt	146,2—148,7	
Säurezahl indirekt	153,2—154,3	
Verseifungszahl kalt	161,5—163,2	
Verseifungszahl heiß	166,7—168,9	
Jodzahl	70,2— 71,6	
Aus der Titration berechnet	9,46%	K
Die Formel $C_{24}H_{43}O_2K$ verlangt	9,70%	K
In dem Silbersalz gefunden	23,10%	Ag
Die Formel $C_{24}H_{43}O_2Ag$ verlangt	23,43%	Ag
Jodadditionsvermögen	70,90%	J
Die Formel $C_{24}H_{44}O_2$ gebraucht, wenn sie 2 Atome Jod addiert	69,70%	J

Die Loangocopalinsäure ist also eine einbasische Säure mit einer doppelten Bindung.

Cholesterinreaktionen.

1. Liebermann'sche Reaktion: rotbraun — braun — olivengrün.

2. Salkowski-Hesse'sche Reaktion: Chloroform farblos; H_2SO_4 gelb; Tropfenfärbung braun.

3. Mach'sche Reaktion: grünlich.

4. Hirschsohn'sche Reaktion: braun — violett.

5. Tschugaeff'sche Reaktion: Flüssigkeit gelb; Fluoreszenz keine.

β-Loangocopalo-Resen.

Der in heißem Alkohol unlösliche Bestandteil der Natriumhydroxydausschüttelung der Aetheralkohollösung war auch in kaltem Alkohol unlöslich, ebenso in 80%iger Chloralhydratlösung. In kalter Natriumkarbonatlösung war er unlöslich, während er in heißer sehr aufquoll, aber die abfiltrierte Flüssigkeit gab beim Versetzen mit Salzsäure keinen Niederschlag. Gegen Kaliumhydroxyd zeigte er dasselbe Verhalten. Dieser Harzkörper ist somit gegen Alkalien in der Kälte sowie in der Hitze beständig, weshalb er als Resen zu bezeichnen ist. Das β-Resen wurde in heißem Aetheralkohol aufgelöst und daraus mit Alkohol gefällt. Es schied sich dabei ein Körper aus, der sich sofort am Boden des Gefäßes absetzte und von zäher aber nicht klebriger Beschaffenheit war. Derselbe stellte nach dem Trocknen und Zerreiben ein weißes amorphes Pulver dar. Auch bei diesem Körper führten Krystallisationsversuche zu keinem Resultate. Der Schmelzpunkt lag bei ca. 200°. Die Lösungen reagierten neutral.

Elementaranalysen.

1. 0,1564 g Substanz verbrannten zu 0,4484 g CO_2 und 0,1798 g H_2O.

2. 0,1532 g Substanz verbrannten zu 0,4388 g CO_2 und 0,1750 g H_2O.

Der Prozentgehalt beträgt somit:

1. C = 78,19% H = 12,86%
2. C = 78,11% H = 12,78%

Im Mittel:

C = 78,15% H = 12,82%

Zu diesen Resultaten paßt am besten die Formel $C_{23}H_{46}O_2$. welche 77,97% C und 12,98% H verlangt.

Cholesterinreaktionen.

1. Liebermann'sche Reaktion: rot — braun.
2. Salkowski-Hesse'sche Reaktion: Chloroform farblos; H_2SO_4 dunkelgelb; Tropfenfärbung keine.
3. Mach'sche Reaktion: bräunlich — braun — violett.
4. Hirschsohn'sche Reaktion: schmutzig braun.
5. Tschugaeff'sche Reaktion: Flüssigkeit gelb; Fluoreszenz fehlt.

Verunreinigungen.

Der Anteil des Copals, der nach dem Behandeln mit Aether und Aetheralkohol zurückblieb, bestand zum größten Teile aus anorganischen Substanzen. Deshalb wurde er verascht und die erhaltene Asche analysiert, worin: Na, K, Ca, Mg, Fe, SiO_2 nachgewiesen werden konnte.

Allgemeine Ergebnisse.

A. Aus dem ätherlöslichen Teile des Loangocopales wurden isoliert:

I. Mittels Ammoniumkarbonatlösung:

1. α-Loangocopalsäure $C_{20}H_{36}O_2$, die ein in Alkohol unlösliches Bleisalz liefert.
2. β-Loangocopalsäure $C_{15}H_{30}O_2$, die mit Bleiacetat nicht ausfällt.

II. Mittels Natriumkarbonatlösung:

3. Loangocopalolsäure $C_{18}H_{34}O_2$, dieselbe gibt ein in Alkohol unlösliches Bleisalz.
4. α-Loangocopalo-Resen, das in Aether löslich ist.
5. Aetherisches Oel vom Siedepunkt ca. 160°.

B. Aus dem nur in Aetheralkohol löslichen Teile des Copales wurden erhalten:

III. Mittels Natriumhydroxyd:

6. Loangocopalinsäure $C_{24}H_{44}O_2$, die in heißem Alkohol löslich ist.
7. β-Loangocopalo-Resen $C_{23}H_{46}O_2$, das in Aether und in heißem Alkohol unlöslich, in Aetheralkohol löslich ist.

C. Asche bestehend aus: Na, K, Ca, Mg, Fe, SiO_2.

Ungefähre prozentische Zusammensetzung.

In Aether sind ca. 65% löslich, daraus isoliert:

1. α-Loangocopalsäure $C_{20}H_{36}O_2$ 18%
2. β-Loangocopalsäure $C_{15}H_{30}O_2$ 12%
3. Loangocopalolsäure $C_{18}H_{34}O_2$. 25% (10% reine)
4. α-Loangocopalo-Resen 5%
5. Aetherisches Oel 5%

Nur in Aetheralkohol sind 35% löslich, daraus isoliert:

6. Loangocopalinsäure $C_{24}H_{44}O_2$ 15%
7. β-Loangocopalo-Resen $C_{23}H_{26}O_2$ 17%
8. Asche 3%

Beiträge zur Kenntnis des Berberins.
Ueber Berberrubin.

Von G. Frerichs.

I. Mitteilung.

(Eingegangen den 15. III. 1910.)

Vor einer Reihe von Jahren[1]) habe ich kurz über ein Derivat des Berberins berichtet, das ich wegen seiner roten Farbe Berberrubin genannt habe. Aus Mangel an Zeit habe ich die Untersuchung des Berberrubins damals nicht fortsetzen können, habe sie aber jetzt wieder aufgenommen[2]).

Das Berberrubin entsteht, wie ich früher berichtet habe, durch Einwirkung einer hohen Temperatur auf Berberin, wenn man Berberinhydrochlorid mit Harnstoff zusammen schmilzt und die Schmelze einige Zeit auf etwa 200° erhitzt.

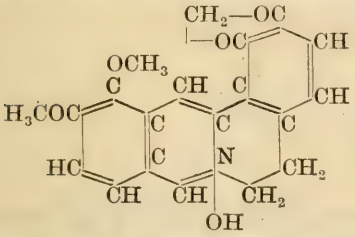
Die Zusammensetzung des Berberrubins, bei 100° getrocknet, entspricht der Formel $C_{19}H_{15}NO_4$. Es unterscheidet sich in seiner Zusammensetzung vom Berberin $C_{20}H_{19}NO_5$ um CH_2 und H_2O.

---

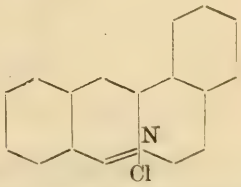
[1]) Apoth.-Ztg. 1903, S. 699.

[2]) Bei der Untersuchung hat mich Herr Privatdozent Dr. E. Mannheim durch die Ausführung einer Reihe von Analysen unterstützt, wofür ich ihm auch an dieser Stelle meinen Dank abstatte.

Die Bildung des Berberrubins aus dem Berberin erklärt sich leicht, wenn man die von Gadamer aufgestellte Konstitutionsformel des Berberins zu Grunde legt, und durch die Bildung des Berberrubins findet die Annahme Gadamer's, daß das Berberin eine quartäre Base ist, eine vorzügliche Bestätigung.

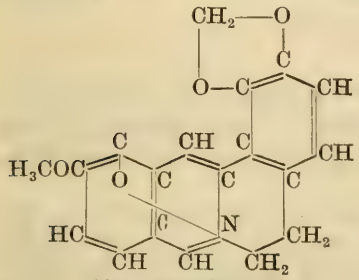


I. Berberin.

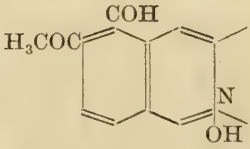


II. Berberinhydrochlorid.

Zur Bildung des Berberrubins ist weiter nichts nötig als der Austritt von Chlormethyl aus dem Berberinhydrochlorid oder von Methylalkohol aus dem freien Berberin. Dafür tritt dann eine Bindung zwischen dem Sauerstoff- und dem Stickstoffatom ein, wie sie in der Formel III zum Ausdruck kommt. Das aus dem Berberinhydrochlorid austretende Chlormethyl wird natürlich in der Harnstoffschmelze mit dem aus dem Harnstoff abgespaltenen Ammoniak unter Bildung von Methylamin reagieren.



III. Berberrubin.

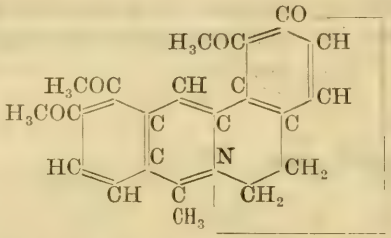


IV.

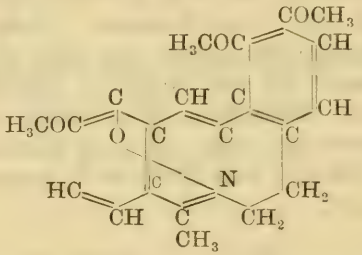
Das Berberrubin ist also ein inneres Phenolat, ein Phenolbetain einer quartären Oxybase (Formel IV). Solche Phenolbetaine sind nicht nur von einfacher Zusammensetzung bekannt, sie sind auch unter den Alkaloidabkömmlingen mehrfach vertreten, so gehören z. B. das Methylmorphinhydroxyd und das Dehydrocorybulbin hierhin.

Mit dem Dehydrocorybulbin hat das Berberrubin die größte Aehnlichkeit, nicht nur dadurch, daß es wie dieses rotgefärbt ist, sondern auch dadurch, daß es zum Berberin in demselben Ver-

hältnis steht, wie das Dehydrocorybulbin zum Dehydrocorydalin. Das Dehydrocorybulbin hat nach Gadamer und Bruns[1]) folgende Konstitution.



Da die Stellung der Phenolbetainbindung nicht sicher feststeht, kann das Dehydrocorybulbin ebensogut folgende Formel haben, die die Analogie mit dem Berberrubin noch deutlicher zum Ausdruck bringt.



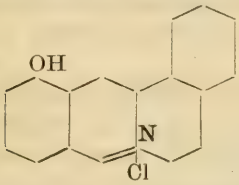
Wie man durch Addition von Jodmethyl von dem Dehydrocorybulbin zum Dehydrocorydalin gelangt, so erhält man mit Leichtigkeit aus dem Berberrubin durch Einwirkung von Jodmethyl wieder Berberin (als Hydrojodid).

In der Formel des Berberrubins habe ich angenommen, daß die CH_3O-Gruppe in Reaktion tritt, die dem N-Atom am nächsten steht. Für diese Annahme fehlt vorläufig die experimentelle Stütze. Es könnte ebensogut auch die andere CH_3O-Gruppe in Reaktion getreten sein.

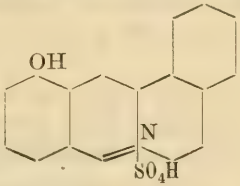
Es ist auch die Möglichkeit der Bildung zweier isomerer Berberrubine nicht ausgeschlossen. Die untersuchte Verbindung war aber in ihrem Verhalten durchaus einheitlich, und es ist mir nicht gelungen durch fraktionierte Krystallisation des freien Berberrubins und seiner Salze eine Trennung in Isomere von verschiedenen Eigenschaften herbeizuführen.

[1]) Arch. d. Pharm. 241 (1903), 634.

Während das Berberin eine sehr starke Base ist, zeigt das Berberrubin nicht stärker basische Eigenschaften als die meisten Alkaloide, was durch die Phenolbetain-Bindung leicht erklärt wird. Es bildet mit starken Säuren gut krystallisierende gelbgefärbte Salze, in denen die Phenolbetain-Bindung aufgehoben ist, z. B.



Berberrubinhydrochlorid.



Berberrubinsulfat.

Die Salze werden durch Alkalien, Ammoniak und durch Karbonate leicht zerlegt. Mit Alkalien gibt das Berberrubin keine Phenolate, offenbar weil die Neigung zur inneren Phenolatbildung so groß ist, daß sie durch Alkalien nicht aufgehoben wird.

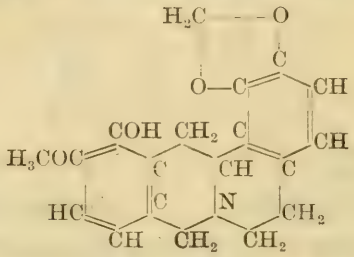
Durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid entsteht ein Acetat des Acetylberberrubins, das beim Erhitzen wieder Essigsäureanhydrid abspaltet. Durch Alkalien wird die Acetylverbindung sofort verseift, sie läßt sich deshalb aus dem Acetat nicht in freiem Zustande ausscheiden. Auch durch Wasser wird die Acetylverbindung leicht verseift.

Im Gegensatz zum Berberin gibt das Berberrubin keine Verbindung mit Kohlensäure, mit Chloroform, mit Aceton und mit Cyanwasserstoff, wohl aber gibt es, wie das Berberin, mit gelbem Schwefelammonium Polysulfide. Während vom Berberin ein Pentasulfid $(C_{20}H_{17}NO_4)_2H_2S_5$ und ein Hexasulfid $(C_{20}H_{17}NO_4)_2H_2S_6$ bekannt sind, scheint das Berberrubin mit gelbem Schwefelammonium Di-, Tri- und Tetrasulfid zu geben, jedoch gelang es nicht, die einzelnen Verbindungen zu isolieren. Fraktionierte Krystallisation lieferte Präparate, die folgende Werte für den Schwefelgehalt gaben: 10%, 13%, 14%, während sich berechnet: für Disulfid 9%, Trisulfid 13% und Tetrasulfid 16,5% Schwefel. Das Präparat mit 13% Schwefel kann reines Trisulfid, aber ebensogut ein Gemisch von Disulfid und Tetrasulfid, oder von Di-, Tri- und Tetrasulfid sein.

Wie das Berberin durch Reduktion in Tetrahydroberberin, so kann das Berberrubin leicht in Tetrahydroberberrubin übergeführt werden, das wie das Hydroberberin farblos ist und in seinen Eigenschaften große Aehnlichkeit mit diesem zeigt.

Da nun das Hydroberberin keine quartäre Base mehr ist, so kann auch das Hydroberberrubin kein Phenolbetain mehr sein.

Es muß deshalb die Phenolhydroxylgruppe frei vorhanden sein, und dies kommt dadurch zum Ausdruck, daß das Hydroberberrubin aus seinen Salzen leicht durch Karbonate ausgeschieden wird, Alkalihydroxyde lösen aber im Ueberschuß das ausgeschiedene Hydroberberrubin wieder auf, ähnlich wie es beim Morphin der Fall ist.



Hydroberberrubin.

Mit Essigsäureanhydrid gibt das Hydroberberrubin eine Acetylverbindung, die aber ähnlich wie die Acetylverbindung des Berberrubins leicht verseift wird.

Wie G a d a m e r nachgewiesen hat, läßt sich das Hydroberberin in zwei optisch isomere Formen zerlegen, in l- und r-C a n a d i n. Da das Hydroberberrubin ebenso wie das Hydroberberin ein asymmetrisches C-Atom aufweist, wird auch hier die Spaltung möglich sein. Ueber die Versuche zur Spaltung des Hydroberberrubins in seine optisch aktiven Komponenten, sowie über weitere Derivate des Berberrubins hoffe ich bald berichten zu können.

Experimenteller Teil.

Darstellung von Berberrubin.

50 g Berberinhydrochlorid werden mit etwa 100 g Harnstoff in einem Rundkolben von widerstandsfähigem Glase durch Schütteln gemischt und das Gemisch etwa eine halbe Stunde lang im Paraffinbade auf etwa 200° erhitzt. (Thermometer im Bad.) Zur Isolierung des Berberrubins gießt man die etwas abgekühlte noch flüssige Schmelze in etwa die doppelte Menge Wasser und schüttelt die tiefrotgefärbte Flüssigkeit 8—10mal mit Chloroform aus. Das beim Abdestillieren des Chloroforms verbleibende rohe Berberrubin wird gereinigt, indem man es in heißem Wasser auflöst und die Lösung mit reichlich Salzsäure versetzt. Das ausgeschiedene Hydrochlorid wird dann abgesogen, mit salzsäurehaltigem Wasser gewaschen, in heißem Wasser gelöst und die Lösung mit Natronlauge im Ueber-

schuß versetzt. Das Berberrubin scheidet sich dann in dunkelroten Krystallen aus und kann durch Umkrystallisieren aus Wasser oder Alkohol ganz rein erhalten werden. Die Ausbeute ist sehr wechselnd, da neben der Bildung des Berberrubins aus dem Berberinhydrochlorid noch andere weitergehende Zersetzungen des letzteren bei der Schmelze mit Harnstoff vor sich gehen. Immerhin gelingt es, aus 50 g Berberinhydrochlorid etwa 10—12 g Berberrubin darzustellen.

Das Berberrubin krystallisiert aus der wässerigen Lösung in dunkelroten Blättchen und flachen Nadeln. Es löst sich in heißem Alkohol oder Wasser gut auf und krystallisiert beim Erkalten fast vollständig wieder aus. In Aether ist es unlöslich, löslich aber in Chloroform, durch das es aus wässerigen Lösungen ausgeschüttelt werden kann. Der Schmelzpunkt läßt sich wegen der dunklen Farbe nicht genau feststellen, er liegt sehr hoch, etwa bei 285°.

Das Berberrubin enthält in lufttrockenem Zustande Krystallwasser (3 Mol.), das es bei 100° vollständig abgibt. Es behält dabei die Krystallform, färbt sich aber dunkler, fast schwarz. Das getrocknete Berberrubin zieht mit großer Begierde wieder Wasser an. Selbst in einem mit Chlorcalcium beschickten Exsikkator nimmt es wieder Wasser aus dem Chlorcalcium auf, und zwar innerhalb 24 Stunden fast die gesamte Menge des beim Trocknen abgegebenen Wassers. Dieser Umstand erschwerte anfangs, solange er noch unbekannt war, sehr die Analyse des Berberrubins. Richtige Werte wurden bei der Elementaranalyse erst erhalten, als das Berberrubin für die Analyse mit dem Schiffchen im Wägegläschen getrocknet und nachher im geschlossenen Gläschen gewogen wurde.

Analysen:

1,0097 g lufttrockenes Berberrubin verloren bei 100° 0,1454 g Wasser = 14,4% H_2O.

Die Formel $C_{19}H_{15}NO_4 + 3\,H_2O$ verlangt 14,4% H_2O.

0,1260 g trockenes Berberrubin gaben 0,3266 g CO_2 = 70,69% C und 0,0537 g H_2O = 4,73% H.

0,1675 g trockenes Berberrubin gaben 0,4364 g CO_2 = 71,05% C und 0,0714 g H_2O = 4,73% H.

0,3050 g trockenes Berberrubin gaben bei 18° und 750 mm Quecksilberdruck 11 ccm Stickstoff = 4,11% N.

Berechnet für	Gefunden:		
$C_{19}H_{15}NO_4$ (321)	1.	2.	3.
C = 71,03%	70,69	71,05%	—
H = 4,67%	4,73	4,73%	—
N = 4,36%	—	—	4,11%

Verhalten des Berberrubins gegen einige Alkaloidreagentien.

Konzentrierte Schwefelsäure löst Berberrubin mit grünlich gelber Färbung.

Konzentrierte Salpetersäure löst mit violetter Farbe, die beim Verdünnen mit Wasser in Gelbrot übergeht.

Fröhdes Reagens löst mit blauvioletter Farbe.

Vanadin-Schwefelsäure löst mit anfangs gelbroter, dann rotvioletter Farbe.

Formaldehyd-Schwefelsäure gibt allmählich eine dunkelgrüne Färbung.

Berberrubinhydrochlorid.

Eine wässerige Lösung von 5 g Berberrubin in etwa 200 ccm heißem Wasser wurde mit etwa 3 g Salzsäure (25% ig) versetzt. Beim Erkalten schied sich das Hydrochlorid in goldglänzenden Blättchen aus. Die Krystalle des Berberrubinhydrochlorids zeigen, unter dem Mikroskop betrachtet, häufig eine sehr charakteristische Form, die auffallend an die Form der Diatomee Pleurosigma angulatum erinnert. Besonders schön ist diese Krystallform ausgebildet, wenn das Salz sich aus verdünnten Lösungen ausscheidet. Das Berberrubinhydrochlorid krystallisiert mit 2 Mol. H_2O, das es bei 100° vollständig abgibt. Es ist in Wasser ziemlich schwer löslich, leichter in Alkohol. Außer dem neutralen Hydrochlorid bildet das Berberrubin mit Chlorwasserstoff auch ein saures Salz, das sich aus viel Salzsäure enthaltenden Lösungen in gelben Nadeln ausscheidet. Durch Umkrystallisieren aus Wasser wird das saure Salz in das neutrale verwandelt.

Analysen des neutralen Salzes:

0,5048 g Substanz verloren bei 100° 0,0461 g H_2O = 9,13% H_2O.
0,9674 g Substanz gaben 0,3636 g Chlorsilber = 9,56% HCl.

Berechnet für $C_{19}H_{15}NO_4.HCl + 2\,H_2O$:	Gefunden: 1.	2.
H_2O = 9,15%	9,13%	—
HCl = 9,27%	—	9,56%

Berberrubinsulfat.

Eine heiße Lösung von 5 g Berberrubin in etwa 200 ccm verdünntem Alkohol wurde mit etwa 10 g 20% iger Schwefelsäure versetzt. Das saure Sulfat schied sich beim Erkalten in dunkelgelben Nadeln aus. In Wasser ist das Salz viel leichter löslich als Berberinsulfat, ebenso auch in Alkohol. Es enthält 2 Mol. Krystallwasser, das es bei 100° vollständig abgibt.

Analysen:

1,0016 g Substanz verloren bei 100° 0,0811 g Wasser = 8,09% H_2O.

Die Formel $C_{19}H_{15}NO_4.SO_4H_2 + 2\,H_2O$ verlangt 7,81% H_2O.

0,4790 g trockenes Berberrubinsulfat gaben 0,2682 g SO_4Ba = 23,53% SO_4H_2.

Die Formel $C_{19}H_{15}NO_4.SO_4H_2$ verlangt 23,39% SO_4H_2.

Berberrubin und Essigsäureanhydrid.

Getrocknetes Berberrubin wurde mit einem reichlichen Ueberschuß von Essigsäureanhydrid kurze Zeit erhitzt. Die klare Lösung wurde nach dem Erkalten mit etwas Alkohol und dann mit Aether bis zur beginnenden Trübung versetzt. Nach kurzer Zeit schieden sich gelbe, nadelförmige Krystalle aus, die sich sehr leicht in Wasser und Alkohol lösten. Aus der wässerigen Lösung wird durch Natronlauge Berberrubin ausgeschieden, durch Natriumbikarbonat wird keine Ausscheidung hervorgerufen. Durch Erhitzen mit Wasser wird die Acetylverbindung zerlegt, sodaß dann auch durch Natriumbikarbonat Berberrubin abgeschieden wird. Eine Essigsäurebestimmung gab für die frisch dargestellte Verbindung einen Wert, der auf das Diacetat des Acetylberberrubins annähernd stimmte. Beim Liegen an der Luft, rascher bei höherer Temperatur wird Essigsäure und anscheinend auch Essigsäureanhydrid abgespalten und es hinterbleibt ein Gemisch von Berberrubin und Berberrubinacetat.

Berberrubin und Schwefelammonium.

Versetzt man eine heiße wässerige Lösung von Berberrubin mit gelbem Schwefelammonium, so scheiden sich beim Erkalten dunkelrote Krystalle aus. Der Gehalt an Schwefel ist wechselnd, sodaß offenbar Gemische verschiedener Sulfide entstehen. Aus einer alkoholischen Lösung von Berberrubin wurden durch Zusatz von gelbem Schwefelammonium ebenfalls dunkelrote Krystalle ausgeschieden, die sich durch einen prächtigen Bronzeglanz auszeichneten. Auch hier waren aber anscheinend Sulfide von verschiedener Zusammensetzung entstanden.

Hydroberberrubin.

10 g Berberrubin wurden in etwa 200 ccm Wasser und 20 g Schwefelsäure und etwa 20 g Eisessig gelöst. Die Lösung wurde einige Stunden mit einer reichlichen Menge von granuliertem Zink erhitzt, bis die Farbe der Lösung sehr hellgelb geworden war. Die vom Zink abfiltrierte Lösung wurde mit einer konzentrierten Lösung von Kochsalz versetzt, wodurch ein gelblichweißer Niederschlag von Hydroberberrubinhydrochlorid entstand. Dieses wurde abgesogen,

mit verdünnter Kochsalzlösung gewaschen und noch feucht in heißem Alkohol gelöst. Die alkoholische Lösung wurde dann mit wässeriger Ammoniumcarbonatlösung bis zur beginnenden Trübung versetzt. Beim Erkalten schieden sich aus der dunkelbraunen Flüssigkeit (die jedenfalls noch kleine Mengen von unverändertem Berberrubin enthielt) glänzende fast farblose Blättchen aus. Durch Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol wurde das Hydroberberrubin in glänzenden Blättchen erhalten, die anfangs vollkommen farblos waren, allmählich aber einen rötlichen Schimmer annahmen. Das Hydroberberrubin schmilzt bei 147—148° (Hydroberberin bei 167°). Es ist im Gegensatz zum Berberrubin in Wasser so gut wie unlöslich. Löst sich aber ziemlich leicht in Alkohol und wie das Hydroberberin auch in Benzol. Mit Salzsäure gibt es ein in Wasser und besonders in Kochsalzlösung schwer lösliches, farbloses Salz. Mit konzentrierter Schwefelsäure gibt das Hydroberberrubin anfangs eine gelbe Färbung, die allmählich in Grün und schließlich in Blaugrün übergeht.

Durch Alkalien wird das Hydroberberrubin aus seinen Salzen abgeschieden, löst sich aber im Ueberschuß von Kali- oder Natronlauge wieder auf.

Analysen:

0.1527 g Substanz gaben 0.3913 g CO_2 = 69.88% CO_2 und 0.0826 g H_2O = 6.00% H_2O.

0.4754 g Substanz gaben bei 21° und 761 mm Quecksilberdruck 17.8 ccm Stickstoff = 4.13% N.

Berechnet für $C_{19}H_{21}NO_4$:		Gefunden:	
		I.	II.
C = 70.15%		69.88%	—
H = 6.84%		6.00%	—
N = 4.30%		—	4.13%

Ueberführung von Berberrubin in Berberin.

5 g Berberrubin wurden mit einem reichlichen Ueberschuß von Jodwasserstoff einige Stunden im Einschmelzrohr im Wasserbade erhitzt. Der gelb gewordene Inhalt des Rohres wurde mit Alkohol und in Filter gespült und nach dem Auswaschen mit Alkohol aus heißem Wasser umkrystallisiert. Die so erhaltene Verbindung zeigte die Eigenschaften des Berberinhydrojodids. Zur weiteren Kennzeichnung wurde das Hydrojodid in Acetoberberin übergeführt. Zu diesem Zwecke wurde es mit alkoholischer Kalilauge und Aceton erhitzt und die Lösung mit Wasser versetzt. Der ausgeschiedene anfangs ölige, später krystallinische Körper wurde aus Aceton umkrystallisiert und zeigte dann alle Eigenschaften des zum Vergleich aus Berberinhydrochlorid auf gleiche Weise dargestellten Acetoberberins. Der Schmelzpunkt war der gleiche (142°) und ein Gemisch beider Körper zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

Arbeiten aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bern.

Untersuchungen über die Sekrete.

Von A. Tschirch.

85. Ueber den Sierra-Leone-Copal.

Von M. Willner.

(Eingegangen den 2. III. 1910.)

Der zur Untersuchung herangezogene Sierra-Leone-Copal bildete hellgelbliche, mehrere Zentimeter große, kugelige und stalaktitische Stücke mit wulstiger Oberfläche und glasigem Bruch. Geruch sehr schwach terpentinähnlich. In manchen Stücken waren verschiedene Pflanzenteile eingeschlossen. Krystalle waren im Material nicht aufzufinden.

Löslichkeit.

Die Löslichkeitsversuche wurden ausgeführt auf dieselbe Weise wie beim Loango-Copal (s. oben) und dabei folgende Resultate erhalten.

In Alkohol lösen sich 63,1%
In Aether lösen sich 63,4%
In Aetheralkohol lösen sich 92,9%
Der ungelöste Teil war aufgequollen und durchsichtig.
In Aceton lösen sich 97,7%
Die Lösung war farblos, während der Rückstand, besonders in dickeren Schichten grün gefärbt, in dünneren aber fast farblos war.
In Benzol lösen sich 46,2%
In Chloroform lösen sich 52,8%
In Chinolin leicht und vollkommen löslich, besonders beim Erwärmen.
In Pyridin lösen sich 92,5%
Die Lösung war gelb gefärbt.
In Petroläther lösen sich 24,5%

Constanten.

Säurezahl direkt	108.6—114.4
Säurezahl indirekt	121,2—126,6
Verseifungszahl heiß	145,9—150,1
Verseifungszahl kalt	142.8—146.7

Gang der Untersuchung.

Der Copal wurde mit Aether behandelt; der darin unlösliche Teil wurde dann in Aetheralkohol gelöst.

A. Aetherlöslicher Teil.

Ausschüttelung mit Ammonkarbonat.

Dieselbe wurde wie beim Loango-Copal (s. oben) ausgeführt. Die dabei erhaltene Rohsäure konnte mittels alkoholischer Bleiacetatlösung in zwei Komponenten zerlegt werden. Dabei wurde analog wie bei der Ammonkarbonat-Ausschüttelung des Loango-Copales verfahren. Der eine Teil des Säuregemisches war durch Blei nicht fällbar, von gelblicher Farbe und von zäher, klebriger Beschaffenheit. Dieser letztere wurde weder durch mehrmaliges Lösen in verschiedenen Lösungsmitteln und Fällen, noch durch langes Stehen im Exsikkator verändert. Er wurde nicht weiter untersucht.

Der andere Teil des Säuregemisches, der ein in Alkohol unlösliches Bleisalz bildete, stellt nach Abscheidung aus dem Bleisalz und dem Trocknen ein feines, amorphes Pulver dar, welches trotz mehrerer Versuche nicht in Krystallform erhalten werden konnte. Der Schmelzpunkt lag bei ca. 142°. Die Säure wurde Leonecopalsäure genannt.

Leonecopalsäure.

Löslichkeit.

In Aceton ist die Säure leicht und klar löslich. Beim Zusatz von Benzol, Chloroform oder Petroläther im Ueberschuß entsteht eine leichte Trübung.

In Aether etwas schwierig, aber klar löslich, nur ein geringer Teil bleibt als durchsichtige Masse am Boden des Gefäßes haften. Beim Verdünnen mit Chloroform bleibt es unverändert; mit Petroläther gibt es eine kaum merkliche graublaue Trübung.

In Alkohol leicht klar und vollständig löslich. Ein Zusatz von Chloroform oder Petroläther ruft keine Veränderung hervor.

In Benzol klar löslich, nur ein kleiner Teil, der sich in Form kleiner Pünktchen an der Wandung des Gefäßes festsetzt, bleibt ungelöst. Ein Zusatz von einigen Tropfen Alkohol bringt auch diesen Teil in Lösung.

In Chloroform zeigt die Säure ein gleiches Verhalten wie beim Benzol.

In Petroläther nur schwer löslich.

Elementaranalysen.

1. 0,1555 g Substanz verbrannten zu 0,4317 g CO_2 und 0,1683 g H_2O.

2. 0,1553 g Substanz verbrannten zu 0,4308 g CO_2 und 0,1635 g H_2O.

Der Prozentgehalt beträgt somit:

1. C = 75,71% H = 12,11%
2. C = 75,65% H = 11,77%

Im Mittel:

C = 75,68% H = 11,94%

Am besten paßt zu den obigen Resultaten die Formel $C_{25}H_{48}O_3$, die 75,75% C und 12,12% H erfordert.

Säurezahl direkt	136,4—138,0
Säurezahl indirekt	142,3—144,2
Verseifungszahl heiß	150,6—151,5
Verseifungszahl kalt	154,0—155,7
Jodzahl	64,8— 65,2

Aus der Titration berechnet	8,51%	K
Die Formel $C_{25}H_{47}O_3K$ verlangt	8,30%	K
Im Silbersalz gefunden	21,05%	Ag
Die Formel $C_{25}H_{47}O_3Ag$ verlangt	21,47%	Ag
Jodadditionsvermögen	65,00%	J
Die Formel $C_{25}H_{48}O_3$ verlangt, wenn sie 2 Atome Jod addiert	63,90%	J

Die Säure ist also einbasisch und enthält nur eine doppelte Bindung.

Cholesterinreaktionen.

1. Liebermann'sche Reaktion: braun — braungrün — grün.
2. Salkowski-Hesse'sche Reaktion: Chloroform farblos; H_2SO_4 gelb; Fluoreszenz keine.
3. Mach'sche Reaktion: schmutzig rot — dunkelgrün.
4. Hirschsohn'sche Reaktion: hellgelb — bräunlich — dunkelbraun.
5. Tschugaeff'sche Reaktion: Flüssigkeit rötlich; Fluoreszenz keine.

Ausschüttelung mit Natriumkarbonat.

Durch wiederholtes Ausschütteln mit 1%iger Natriumkarbonatlösung und Fällen mit salzsäurehaltigem Wasser wurde die Rohsäure erhalten. Dieselbe konnte mittelst alkoholischer Bleiacetatlösung in der üblichen Weise in zwei Bestandteile zerlegt werden. Der mit Blei nicht fällbare Anteil hatte klebrige Beschaffenheit, welche er trotz mannigfacher Behandlung nicht verlor. Die

durch Blei gefällte Säure war nach der Abscheidung aus dem Bleisalz weiß, nicht klebrig, aber auf keine Weise krystallinisch zu erhalten. Der Schmelzpunkt lag bei ca. 133°. Sie wurde Leonecopalolsäure genannt.

Leonecopalolsäure.

Löslichkeit.

In Aceton ist die Säure leicht klar und vollständig löslich; mit Benzol oder Chloroform ist sie daraus nicht fällbar.

In Aether etwas trüb, aber sonst leicht löslich; Chloroform oder Benzol fällen nichts aus.

In Alkohol leicht, klar und vollständig löslich; ein Zusatz von Chloroform ruft keine Veränderung hervor.

In Benzol nur teilweise löslich, das Ungelöste schwimmt in Stückchen herum. Beim Zusatz von etwas Alkohol entsteht eine klare Lösung, welche aber beim Verdünnen mit viel Benzol eine weiße Trübung gibt. Nach 36 stündigem Stehen klärte sich die Flüssigkeit, und es schied sich ein durchsichtiger am Boden des Gefäßes anhaftender Körper aus.

In Chloroform ziemlich leicht löslich, nur ein Teil, der durchsichtig ist, bleibt an der Wand haften, geht aber bei Zusatz von Alkohol in Lösung.

In Petroläther nur sehr wenig löslich.

Elementaranalysen.

1. 0,1868 g Substanz verbrannten zu 0,5368 g CO_2 und 0,1962 g H_2O.
2. 0,1613 g Substanz verbrannten zu 0,4833 g CO_2 und 0,1681 g H_2O.

Der Prozentgehalt beträgt somit:

1. C = 78,37% H = 11,75%
2. C = 78,33% H = 11,66%

Im Mittel:

C = 78,35% H = 11,72%

Am besten paßt zu den obigen Resultaten die Formel $C_{21}H_{38}O_2$, welche 78,26% C und 11,70% H erfordert.

Säurezahl direkt	157,9—159,6
Säurezahl indirekt	164,4—165,2
Verseifungszahl heiß	171,4—173,0
Verseifungszahl kalt	176,7—178,6
Jodzahl	76,7— 79,6

Aus der Titration berechnet	10,23% K
Die Formel $C_{21}H_{37}O_2K$ verlangt	10,83% K
Im Silbersalz gefunden	24,74% Ag
Die Formel $C_{21}H_{37}O_2$ Ag verlangt	25,17% Ag
Jodadditionsvermögen	78,10% J
Die Formel $C_{21}H_{38}O_2$ verlangt, wenn sie 2 Atome Jod addiert	78,50% J

Die Säure ist also einbasisch und enthält eine doppelte Bindung.

Cholesterinreaktionen.

1. Liebermann'sche Reaktion: rot — schmutzig rot — braun.

2. Salkowski-Hesse'sche Reaktion: Chloroform farblos; H_2SO_4 gelbbraun; Fluoreszenz fehlt.

3. Mach'sche Reaktion: violett — olivengrün.

4. Hirschsohn'sche Reaktion: grünlich — braun.

5. Tschugaeff'sche Reaktion: Flüssigkeit rotbraun; Fluoreszenz fehlt.

α-Leonecopalo-Resen und ätherisches Oel.

Die ätherische Copallösung, die an Natriumkarbonat nichts mehr abgab, wurde nach dem Waschen zuerst mit 1‰ iger, dann mit 1% iger Kalilauge behandelt. Beim Ansäuren dieser Ausschüttelungen mit Salzsäure schied sich nichts ab. Die ätherische Lösung enthielt somit keine an Alkali gehende Bestandteile mehr. Nun wurde der Aether abgezogen und die zurückgebliebene gelbe zäh-klebrige Masse der Wasserdampfdestillation unterworfen. Dabei destillierte mit den Wasserdämpfen ein ätherisches Oel in spärlicher Menge über.

Nach einiger Zeit wurde in den Destillierkolben Kalilauge, bis sich eine 1% ige Lösung bildete, hinzugesetzt. Es ging dann etwas mehr Oel über, aber im ganzen war die Ausbeute an demselben sehr gering. Beim Fraktionieren des Oeles destillierte der größte Teil bei 147—160° über.

Als kein Oel mehr überdestillierte, wurde die Destillation unterbrochen und die alkalische Flüssigkeit aus dem Destillierkolben entfernt. Es resultierte ein resenartiger Körper von gelber, zäher, klebriger Beschaffenheit, welcher nicht in besserer Form zu erhalten war. Derselbe löste sich in der Wärme in einem Ueberschusse von 80% iger Chloralhydratlösung.

Löslichkeit.

Ist fast in allen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Petroläther ziemlich gut löslich.

Cholesterinreaktionen.

1. Liebermann'sche Reaktion: braun — braungrün.

2. Salkowski-Hesse'sche Reaktion: Chloroform farblos; H_2SO_4 braunrot; Fluoreszenz keine.

3. Mach'sche Reaktion: rot — violett — grün.

4. Hirschsohn'sche Reaktion: braun — violett.

5. Tschugaeff'sche Reaktion: Flüssigkeit gelb; Fluoreszenz keine.

B. Aetheralkohollöslicher Teil.

Der Rückstand des Copals, welcher in Aether ungelöst geblieben ist, wurde in Aetheralkohol gelöst und mit $1\%_{00}$iger Natronlauge ausgeschüttelt, die Lauge durch Salzsäure gefällt und nach oft wiederholtem Waschen und Trocknen mit oft erneuertem Alkohol auf dem Dampfbade am Rückflußkühler so lange erhitzt, bis einige aus dem Kolben entnommene Tropfen ohne Rückstand verdampften.

Durch Verdünnen des alkoholischen Auszuges mit Wasser wurde ein weißer, amorpher Körper von saurer Reaktion isoliert. In Krystallform war er nicht zu erhalten, und ebenso konnte man ihn nicht durch Bleiacetat zerlegen. Sein Schmelzpunkt lag bei ca. 184°. Es wurde als Leonecopalinsäure bezeichnet.

Leonecopalinsäure.

Löslichkeit.

Ist leicht in Aether, Alkohol, Aceton, etwas schwieriger in Chloroform, Benzol und nur teilweise in Petroläther löslich.

Elementaranalysen.

1. 0,1604 g Substanz verbrannten zu 0,4419 g CO_2 und 0,1535 g H_2O.

2. 0,1644 g Substanz verbrannten zu 0,4521 g CO_2 und 0,1547 g H_2O.

Der Prozentgehalt beträgt somit:

1. C = 75,14% H = 10,70%
2. C = 75,00% H = 10,53%

Im Mittel:

C = 75,07% H = 10,62%

Zu diesen Zahlen paßt am besten die Formel $C_{14}H_{24}O_2$, welche 75,00% C und 10,71% H verlangt.

Säurezahl direkt	187,9—190,1
Säurezahl indirekt	194,0—195,5
Verseifungszahl heiß	205,5—207,5
Verseifungszahl kalt	202,2—206,6
Jodzahl	110,0—111,7

Aus der Titration berechnet	12,05% K
Die Formel $C_{14}H_{23}O_2K$ verlangt	14,00% K
Im Silbersalz gefunden	34,27% Ag
Die Formel $C_{14}H_{23}O_2$ Ag verlangt . . .	34,72% Ag
Jodadditionsvermögen	110,30% J
Die Formel $C_{14}H_{21}O_2$ verlangt, wenn sie 2 Atome Jod addiert	112,90% J

Cholesterinreaktionen.

1. Liebermann'sche Reaktion: braun — dunkelbraun.
2. Salkowski-Hesse'sche Reaktion: Chloroform farblos; H_2SO_4 tief gelb; Fluoreszenz fehlt.
3. Mach'sche Reaktion: rötlich — violett — braun.
4. Hirschsohn'sche Reaktion: bräunlich — schmutzig grün.
5. Tschugaeff'sche Reaktion: Flüssigkeit dunkelgelb; Fluoreszenz keine.

β-Leonecopalo-Resen.

Der in heißem Alkohol sich nicht lösende Teil des Ausgangsmaterials wurde mit Aetheralkohol behandelt, wobei ein Teil sogar nach längerem Erhitzen auf dem Dampfbade nicht in Lösung ging.

Der gelöste Teil wurde aus der ätheralkoholischen Lösung mittelst Alkohol gefällt und stellte eine ausziehbare aber nicht klebrige Masse von gelber Farbe dar. Zur Reinigung wurde er wieder in Aetheralkohol gelöst, worin er jetzt schwer löslich geworden war und beim Erhitzen eine weiße, trübe Lösung bildete, die erst nach weiterem Zusatz von Aether sich in eine klare rötlichgelbe Lösung verwandelte. Durch Verdünnen mit Alkohol bildete sich eine weiße Trübung, welche nach längerem Stehen sich als gelbe zähe aber nicht klebrige Masse absetzte. Durch Trocknen und Zerreiben konnte dieser Körper in Form eines weißen, amorphen Pulvers vom Schmelzpunkt ca. 195° erhalten werden. Dem Resencharakter entsprechend, war derselbe auch in der Hitze gegen Kali resistent. Sowohl in kalter wie in siedender 80%iger Chloralhydratlösung war das Resen unlöslich.

Elementaranalysen.

1. 0,1506 g Substanz verbrannten zu 0,4186 g CO_2 und 0,1414 g H_2O.
2. 0,1657 g Substanz verbrannten zu 0,4615 g CO_2 und 0,1565 g H_2O.

Der Prozentgehalt beträgt somit:

1. C = 75,71% H = 10,50%
2. C = 75,96% H = 10,56%

Im Mittel:

$C = 75{,}89\%$ $H = 10{,}53\%$

Zu diesen Resultaten paßt am besten die Formel $C_{14}H_{26}O_2$, welche 75,63% C und 11,01% H verlangt.

Cholesterinreaktionen.

1. Liebermann'sche Reaktion: rot — violett — grün.

2. Salkowski-Hesse'sche Reaktion: Chloroform rosa; H_2SO_4 rotgelb; Fluoreszenz keine.

3. Mach'sche Reaktion: schmutzig rot — grau.

4. Hirschsohn'sche Reaktion: rosarot — gelbbraun.

5. Tschugaeff'sche Reaktion: Flüssigkeit schmutzig gelbrot; Fluoreszenz keine.

Rückstand.

Der Rückstand, der sich auch in heißem Aetheralkohol nicht löste, zeigte gegen verschiedene Lösungsmittel folgendes Verhalten:

In Aceton	Sogar beim Aufkochen unlöslich. Das Lösungsmittel bleibt klar und farblos und läßt beim Verdunsten nichts zurück.
In Amylalkohol	
In Aceton + Amylalkohol	
In Aether + Methylalkohol	
In Benzol	
In Chloroform	

In kaltem Pyridin unlöslich, in heißem nur teilweise.

In Kalilauge und Salzsäure von verschiedenen Konzentrationen: Bleibt darin auch beim Erhitzen unangegriffen.

In konzentrierter Schwefelsäure in der Kälte unlöslich, die Schwefelsäure färbt sich aber gelb; beim Erwärmen wird die Substanz immer röter, dann braungelb, schließlich schwarz und verkohlt.

In Wasser unlöslich.

Wegen geringer Quantität und nicht genügender Reinheit konnte dieser wohl bassorinartige Körper nicht weiter untersucht werden.

Verunreinigungen.

Der Anteil des Copals, der vom Anfang an in Aetheralkohol unlöslich war, bestand fast ausschließlich aus Verunreinigungen anorganischer Natur. Durch die qualitative Analyse konnte darin K, Na, Ca, Mg und SiO_2 nachgewiesen werden.

Allgemeine Ergebnisse

A. Aus dem ätherlöslichen Teile des Copales wurden isoliert:

I. Mittels Ammoniumkarbonatlösung:

1. Leonecopalsäure $C_{25}H_{48}O_3$, die ein in Alkohol unlösliches Bleisalz liefert.

II. Mittels Natriumkarbonatlösung:

2. Leonecopalolsäure $C_{21}H_{38}O_2$, bildet ein in Alkohol unlösliches Bleisalz.
3. α-Leonecopaloresen, das in Aether löslich ist.
4. Aetherisches Oel.

B. Aus dem ätheralkohollöslichen Teile wurden isoliert:

III. Mittels Natronlauge:

5. Leonecopalinsäure $C_{14}H_{24}O_2$, die in heißem Alkohol löslich ist.
6. β-Leonecopalo-Resen $C_{14}H_{26}O_2$, das in Aether unlöslich ist.

C. Eine bassorinartige (?) Substanz.

D. Asche bestehend aus: K, Na, Ca, Mg, SiO_2.

Ungefähre prozentische Zusammensetzung.

In Aether sind ca. 60% löslich, daraus wurden isoliert:

1. Leonecopalsäure $C_{25}H_{48}O_3$ 20%
2. Leonecopalolsäure $C_{21}H_{38}O_2$ 30%
3. α-Leonecopalo-Resen 8%
4. Aetherisches Oel . . . . . 1—2%

Im Aetheralkohol sind nach dem Erschöpfen mit Aether ca. 40% löslich, daraus wurden isoliert:

5. Leonecopalinsäure $C_{14}H_{24}O_2$ 15%
6. β-Leonecopalo-Resen $C_{14}H_{26}O_2$ 20%

Unlöslich sind:

7. Bassorinartige Substanz 5%
8. Asche . . . . . 2—3%

Arbeiten aus dem chemischen Institut der tierärztlichen Hochschule zu Dresden.

Mitgeteilt von H. Kunz-Krause.

4. Ueber einige Salze der Gallipharsäure (Gallipharate): einer durch Oxydation aus der Cyklogallipharsäure erhältlichen Fettsäure.[1])

Von Hermann Kunz-Krause und Paul Manicke.

(Eingegangen den 6. IV. 1910.)

In der von dem einen von uns und Paul Schelle in dieser Zeitschrift veröffentlichten zweiten Mitteilung über die Cyklogallipharsäure[2]) wurde der Nachweis geführt, daß sich diese cyklische Fettsäure: $C_{21}H_{36}O_3$ durch Oxydation mit Kaliumpermanganat zu einer Säure der Formel $C_{16}H_{32}O_2$ abbauen läßt. Aus der Untersuchung des Silbersalzes, in Verbindung mit den durch Titration der Säure erhaltenen Werten[3]) ergab sich, daß in dieser Säure: der Gallipharsäure nunmehr eine nach der allgemeinen Formel: $C_nH_{2n}O_2$ bezw. $C_nH_{2n+1}.COOH$ zusammengesetzte wirkliche Fettsäure und zwar eine bisher unbekannte Hexadecylsäure $C_{16}H_{32}O_2$ oder Pentadekanmonokarbonsäure $C_{15}H_{31}.COOH$ vorliegt, und daß somit deren Salze nach der allgemeinen Formel $C_{15}H_{31}.\overset{I}{COOM}$ zusammengesetzt sind.

Die von uns, zugleich zum Zwecke der Vervollständigung der allgemeinen Kenntnis der Salzverbindungen der Gallipharsäure, ausgeführte Untersuchung einer Anzahl weiterer, im folgenden beschriebener Gallipharate hat zur Bestätigung dieser ersten Ergebnisse geführt.

Die Salze der Gallipharsäure zeigen wie diejenigen der meisten Fettsäuren die charakteristische Erscheinung der hydrolytischen Spaltung.

---

[1]) Vergl. Paul Manicke: Weitere Beiträge zur Kenntnis der Abbauprodukte der Cyklogallipharsäure, eine in den Galläpfeln vorkommende cyklische Fettsäure. Dissertation, Basel 1910.

[2]) Dieses Archiv 242 (1904), S. 257.

[3]) Ebenda, S. 282.

Verdünnt man die konzentrierte wässerige Lösung eines neutralen Alkali-Gallipharates mit mehr Wasser, so tritt alsbald unter gleichzeitiger Bildung von saurem Salz alkalische Reaktion ein.

Die gallipharsauren Salze neigen aber außerdem in ganz besonderem Grade zur hydrolytischen Spaltung, sodaß die Darstellung der neutralen Salze zunächst nicht unerhebliche Schwierigkeiten verursachte. Bei Anwesenheit einer selbst verhältnismäßig geringen Menge Wasser tritt bereits Dissoziation ein, sodaß es erst durch Versetzen der alkoholischen Lösung der Säure mit der äquimolekularen Menge Alkali in alkoholischer Lösung und nachheriges Eindampfen gelingt, die neutralen Alkalisalze in krystallisierter Form zu erhalten.

Von den Salzen der Gallipharsäure sind nur die Alkali-Gallipharate in Wasser und auch in Alkohol löslich, die Salze der Alkali-Erd- und der Schwermetalle bilden dagegen — soweit sie bis jetzt untersucht sind — in beiden Lösungsmitteln unlösliche Verbindungen.

Die Gewinnung der neutralen Salze dieser letzteren beiden Metallgruppen gelang in der Weise, daß die konzentrierte wässerige Lösung eines neutralen Alkali-Gallipharates (am besten eignet sich wegen seiner geringeren Neigung zur Dissoziation das Natriumsalz) mit der äquimolekularen Menge des betreffenden Metallsalzes in wässeriger Lösung in der Kälte gefällt wurde. Es empfiehlt sich jedoch auch bei der Darstellung der Alkali-Erd- und der Schwermetallsalze, zur Verhütung einer etwaigen Dissoziation, die Fällungen bei Gegenwart von Alkohol oder, wie bereits bemerkt, in konzentrierten Lösungen vorzunehmen.

Trotz ihres einbasischen Charakters vermag die Gallipharsäure, wie dies von den übrigen Fettsäuren ebenfalls bekannt ist, neben den neutralen auch saure Salze zu bilden.

Die sauren Alkali-Gallipharate konnten in der Weise erhalten werden, daß die Säure in Wasser suspendiert und mit der äquimolekularen Menge Alkali auf dem Wasserbade unter gelindem Erwärmen verseift wurde. Beim Verdünnen der Lösung mit Alkohol scheidet sich das saure Alkalisalz in perlmutterglänzenden Krystallschüppchen aus.

Mit Hilfe des sauren Kaliumsalzes gelang es leicht, die sauren Salze des Calciums, Baryums, Cadmiums usw. darzustellen.

Die wässerigen Lösungen sowohl der neutralen, wie der sauren Salze der Gallipharsäure schäumen beim Schütteln stark und erstarren bei genügender Konzentration zu einem Seifenleim: ein

Verhalten, das auch den Alkalisalzen der Cyklogalliphar-säure eigentümlich ist[1]).

I. Die Alkali-Gallipharate.

1. Das Kaliumsalz: $C_{16}H_{31}O_2K$.

Zu seiner Darstellung wurden äquimolekulare Mengen Gallipharsäure und Kaliumhydroxyd in alkoholischer Lösung unter Erwärmen im Wasserbade auf etwa 60° verseift. Beim Erkalten der Lösung scheidet sich das neutrale Salz in Prismen oder kleinen Krystalldrusen aus, die nach dem Trocknen im Vakuumexsikkator noch nicht bei 200° schmelzen.

Das Salz ist in Wasser zu einer seifenleimähnlichen Flüssigkeit löslich, die sich beim Erwärmen sofort vorübergehend klärt. Aus der konzentrierten wässerigen Lösung fällt beim Verdünnen mit mehr Wasser das saure Kaliumsalz in perlmutterglänzenden Schüppchen aus, während freies Alkali in Lösung bleibt.

Das neutrale Kaliumsalz enthält kein Krystallwasser.

Der Kaliumgehalt wurde durch Abrauchen mit konzentrierter Schwefelsäure als Kaliumsulfat bestimmt.

1. 0,2404 g lieferten 0,0720 g K_2SO_4 = 13,45% K.
2. 0,3811 g lieferten 0,1118 g K_2SO_4 = 13,15% K.

	Gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	Mittel:	$C_{16}H_{31}O_2K$:
K	13,45	13,15	13,30	13,29%

2. Das saure Kaliumsalz: $C_{16}H_{31}O_2K.C_{16}H_{32}O_2$.

Dieses Salz wurde nach dem eingangs beschriebenen Verfahren dargestellt, indem äquimolekulare Mengen Gallipharsäure und Kaliumhydroxyd auf dem Wasserbade in wässeriger Lösung verseift wurden. Auf genügenden Zusatz von Alkohol fällt das saure Kaliumsalz in winzig kleinen, schön perlmutterglänzenden Schüppchen aus, die, durch Absaugen von der Mutterlauge getrennt und über Schwefelsäure getrocknet, bei 103° schmelzen, bei 96° erstarren.

Das saure Kaliumsalz ist ebenfalls krystallwasserfrei.

Der Kaliumgehalt wurde mit dem im Wassertrockenschrank bis zum konstanten Gewicht getrockneten Salz durch Abrauchen mit konzentrierter Schwefelsäure als Kaliumsulfat bestimmt.

1. 0,3296 g lieferten 0,0516 g K_2SO_4 = 7,03% K.
2. 0,5816 g lieferten 0,0941 g K_2SO_4 = 7,27% K.

	Gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	Mittel:	$C_{16}H_{31}O_2K.C_{16}H_{32}O_2$:
K	7,03	7,27	7,15	7,11%

[1]) H. Kunz-Krause und R. Richter, d. Arch. **245** (1907), S. 30.

3. Das Natriumsalz: $C_{16}H_{31}O_2Na$

wurde in analoger Weise durch Verseifen äquimolekularer Mengen Gallipharsäure in alkoholischer Lösung und Natriumhydroxyd im Wasserbade gewonnen. Aus der erkalteten Lösung scheidet sich das Natriumsalz zunächst gallertartig ab, wie dies u. a. auch vom palmitinsauren Natrium bekannt ist[1]), erstarrt aber bald zu kleinen Krystalldrusen. Es ist in Wasser und Alkohol löslich. Die wässerige Lösung neigt weniger als die des Kaliumsalzes zur Dissoziation. Der Schmelzpunkt liegt über 200°.

Das Natriumsalz enthält kein Krystallwasser.

Der Natriumgehalt wurde mit dem bei 100° bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Salze durch Abrauchen mit konzentrierter Schwefelsäure als Natriumsulfat bestimmt.

1. 0,2261 g lieferten 0,0569 g Na_2SO_4 = 8,16% Na.
2. 0,3016 g lieferten 0,0744 g Na_2SO_4 = 8,00% Na.

	Gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	Mittel:	$C_{16}H_{31}O_2Na$:
Na	8,16	8,00	8,08	8,28%

II. Die Gallipharate der Alkali-Erd- und der Schwermetalle.

4. Das Calciumsalz: $(C_{16}H_{31}O_2)_2Ca$

wurde durch Fällen der konzentrierten wässerigen Lösung des neutralen Natriumsalzes mit der äquimolekularen Menge Calciumchlorid in wässeriger Lösung als weißer, flockiger Niederschlag erhalten.

Das Calciumgallipharat bildet ein weißes, amorphes Pulver, das nach dem Trocknen über Schwefelsäure bei 160° zu sintern beginnt, bei etwa 170° eine dunklere Färbung annimmt und bei weiterem Erhitzen unter Zersetzung schmilzt.

Der Calciumgehalt des bei 100° getrockneten Salzes wurde durch Abrauchen mit konzentrierter Schwefelsäure als Calciumsulfat bestimmt.

1. 0,1568 g lieferten 0,0394 g $CaSO_4$ = 7,39% Ca.
2. 0,2118 g lieferten 0,0521 g $CaSO_4$ = 7,23% Ca.

	Gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	Mittel:	$(C_{16}H_{31}O_2)_2Ca$:
Ca	7,39	7,23	7,31	7,28%

[1]) Heintz, Ann. Chem. Pharm. 88 (1853), 298.

5. Das saure Calciumsalz: $(C_{16}H_{31}O_2)_2Ca.(C_{16}H_{32}O_2)_2$ wurde durch Fällen der wässerigen Lösung des sauren Kaliumsalzes mit einer ebenfalls wässerigen Lösung von Calciumchlorid im Ueberschuß als weißer, amorpher Niederschlag erhalten.

Das saure Calciumsalz stellt nach dem Trocknen ein weißes, amorphes Pulver dar, das bei 83° sintert und bei 87° glatt schmilzt. Der Erstarrungspunkt liegt bei 77,5°.

Der Calciumgehalt wurde wie beim neutralen Salz bestimmt.

1. 0,2092 g lieferten 0,0290 g $CaSO_4$ = 4,08% Ca.
2. 0,1892 g lieferten 0,0256 g $CaSO_4$ = 3,98% Ca.
3. 0,1560 g lieferten 0,0210 g $CaSO_4$ = 4,01% Ca.

	Gefunden:				Berechnet für
	1.	2.	3.	Mittel:	$(C_{16}H_{31}O_2)_2Ca.(C_{16}H_{32}O_2)_2$
Ca	4,08	3,98	4,01	4,02	3,77%

6. Das Baryumsalz: $(C_{16}H_{31}O_2)_2Ba$.

Dieses Salz wurde durch Ausfällen der konzentrierten Lösung des neutralen Natriumsalzes mit der äquimolekularen Menge krystallisiertem Baryumchlorid ($BaCl_2 + 2\,H_2O$) in wässeriger Lösung als weißer amorpher Niederschlag erhalten.

Das neutrale Baryumgallipharat zersetzt sich beim Erhitzen im Kapillarröhrchen bei etwa 160° unter Gelbfärbung.

Der Baryumgehalt wurde durch Abrauchen des bei 100° bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Salzes mit konzentrierter Schwefelsäure als Baryumsulfat bestimmt.

1. 0,2056 g lieferten 0,0736 g $BaSO_4$ = 21,07% Ba.
2. 0,2952 g lieferten 0,1074 g $BaSO_4$ = 21,41% Ba.

	Gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	Mittel:	$(C_{16}H_{31}O_2)_2Ba$:
Ba	21,07	21,41	21,24	21,20%

7. Das saure Baryumsalz: $(C_{16}H_{31}O_2)_2Ba.(C_{16}H_{32}O_2)_2$ wurde durch Fällen der konzentrierten Lösung des sauren Kaliumsalzes mit einer wässerigen Lösung von Baryumchlorid im Ueberschuß als weißer Niederschlag erhalten. Es bildet nach dem Trocknen über Schwefelsäure ein weißes, amorphes Pulver, das bei 87° sintert und bei 98° ohne Zersetzung zu einer wasserhellen Flüssigkeit schmilzt.

Der Baryumgehalt wurde, wie beim neutralen Salz angegeben, bestimmt.

1. 0,2366 g lieferten 0,0466 g $BaSO_4$ = 11,59% Ba.
2. 0,3072 g lieferten 0,0602 g $BaSO_4$ = 11,53% Ba.
3. 0,1168 g lieferten 0,0238 g $BaSO_4$ = 11,99% Ba.

	Gefunden:				Berechnet für
	1.	2.	3.	Mittel:	$(C_{16}H_{31}O_2)_2Ba.(C_{16}H_{32}O_2)_2$:
Ba	11,59	11,53	11,99	11,70	11,84%

8. Das Cadmiumsalz: $(C_{16}H_{31}O_2)_2Cd$

wurde analog der Darstellung der neutralen Salze der Alkali-Erdmetalle durch Fällen mit der äquimolekularen Menge Cadmiumsulfat ($3\,CdSO_4 + 8\,H_2O$) als amorpher, weißer Niederschlag erhalten.

Das im Vakuumexsikkator getrocknete Salz beginnt bei 100° zu sintern und schmilzt zwischen 125° und 140° zu einer gelblichen Flüssigkeit.

Das Cadmium wurde nach der von Barth und Hlasiwetz beschriebenen Methode[1]) als Oxyd durch wiederholtes Abrauchen des Salzes mit rauchender Salpetersäure und Glühen des Rückstandes bis zum konstanten Gewicht bestimmt.

1. 0,1464 g lieferten 0,0304 g CdO = 18,17% Cd.
2. 0,2432 g lieferten 0,0501 g CdO = 18,05% Cd.

	Gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	Mittel:	$(C_{16}H_{31}O_2)_2Cd$:
Cd	18,17	18,05	18,11	18,04%

9. Das saure Cadmiumsalz: $(C_{16}H_{31}O_2)_2Cd.(C_{16}H_{32}O_2)_2$, durch Fällen der konzentrierten Lösung des sauren Kaliumsalzes mit Cadmiumsulfatlösung im Ueberschuß erhalten, bildet nach dem Trocknen im Vakuumexsikkator ein weißes, amorphes Pulver, das bei 93° zu sintern beginnt und bei 98,5° ohne Zersetzung schmilzt. Der Erstarrungspunkt liegt bei 97°.

Das Cadmium wurde in der vorbeschriebenen Weise als Cadmiumoxyd bestimmt.

1. 0,1479 g lieferten 0,0169 g CdO = 10,00% Cd.
2. 0,1438 g lieferten 0,0165 g CdO = 10,02% Cd.

	Gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	Mittel:	$(C_{16}H_{31}O_2)_2Cd.(C_{16}H_{32}O_2)_2$:
Cd	10,00	10,02	10,01	9,90%

10. Das Silbersalz: $C_{16}H_{31}O_2Ag$.

Zur Darstellung dieses Salzes wurden äquimolekulare Mengen Gallipharsäure und Natriumhydroxyd in absolut alkoholischer Lösung auf dem Wasserbade unter Verwendung von Phenolphthalein als Indikator verseift. Durch Ausfällen der noch warmen Lösung mit der berechneten Menge Silbernitrat in konzentrierter wässeriger

[1]) Ann. Chem. Pharm. **122** (1862), 104.

Lösung wird das Silbersalz als weißer, flockiger Niederschlag erhalten, der, vor Licht geschützt, abfiltriert und zunächst mit Alkohol, dann mit heißem Wasser ausgewaschen wurde.

Das Salz stellt nach dem Trocknen im Vakuumexsikkator ein amorphes, weißes, fettig anzufühlendes, nur wenig lichtempfindliches Pulver dar. Bei etwa 115° tritt Zersetzung unter Gelbfärbung ein.

1. 0,2120 g hinterließen beim Glühen im Porzellantiegel 0,0626 g metallisches Silber = 29,53% Ag.

2. 0,1877 g hinterließen 0,0556 g metallisches Silber = 29,62% Ag.

	Gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	Mittel:	$C_{16}H_{31}O_2Ag$:
Ag	29,53	29,62	29,58	29,73%

11. Das saure Silbersalz: $2\,C_{16}H_{31}O_2Ag.C_{16}H_{32}O_2$

entsteht beim Versetzen der wässerigen Lösung des sauren Kaliumsalzes mit wässeriger Silbernitratlösung im Ueberschuß.

Das als amorpher Niederschlag erhaltene Salz stellt nach dem Trocknen über Schwefelsäure ein weißes, zum Unterschied von dem neutralen Silbergallipharat überhaupt nicht lichtempfindliches Pulver dar, das erst bei 142° sintert und bei weiterem Erhitzen unter Braunfärbung Zersetzung erleidet.

1. 0,1124 g hinterließen beim Glühen im Porzellantiegel 0,0245 g metallisches Silber = 21,79% Ag.

2. 0,1932 g hinterließen beim Glühen 0,0420 g metallisches Silber = 21,74% Ag.

	Gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	Mittel:	$2\,C_{16}H_{31}O_2Ag.C_{16}H_{32}O_2$:
Ag	21,79	21,74	21,77	21,96%

Wie aus diesen analytischen Befunden hervorgeht, wird nach obigem Verfahren ein Salz erhalten, das auf zwei Moleküle neutrales Salz nur ein Molekül Gallipharsäure enthält.

Dieses Verhalten dürfte seine Erklärung in dem Umstande finden, daß das Silber mehr als die übrigen Schwermetalle das Bestreben besitzt, neutrale Salze zu bilden.

12. Das Kupfersalz: $(C_{16}H_{31}O_2)_2Cu$

wurde durch Fällen der konzentrierten Lösung des neutralen Natriumsalzes mit der äquimolekularen Menge Kupfersulfat als flockiger, grüner Niederschlag erhalten. Das über Schwefelsäure getrocknete Salz schmilzt noch nicht bei 200°.

Das Kupfer wurde als Kupferoxyd durch Veraschen des im Wassertrockenschrank getrockneten Salzes und mehrmaliges Abrauchen des hinterbliebenen Kupferoxydes mit Salpetersäure bestimmt.

0,3401 g gaben 0,0456 g CuO = 10,71% Cu.

Gefunden:	Berechnet für $(C_{16}H_{31}O_2)_2Cu$:
Cu 10,71	11,15%

13. Das saure Kupfersalz: $(C_{16}H_{31}O_2)_2Cu.C_{16}H_{32}O_2$, durch Versetzen der wässerigen Lösung des sauren Kaliumsalzes mit Kupfersulfatlösung im Ueberschuß erhalten, stellt nach dem Trocknen im Vakuumexsikkator ein amorphes, grünes Pulver dar, das bei 98° schmilzt.

Das Kupfer wurde in der vorbeschriebenen Weise als Kupferoxyd bestimmt.

0,1958 g gaben 0,0186 g CuO = 7,59% Cu.

Gefunden:	Berechnet für $(C_{16}H_{31}O_2)_2Cu.C_{16}H_{32}O_2$:
Cu 7,59	7,71%

14. Das Ferrisalz: $(C_{16}H_{31}O_2)_3Fe$ entsteht beim Fällen der konzentrierten Lösung des neutralen Natriumsalzes mit der äquimolekularen Menge Ferrichlorid in wässeriger Lösung.

Das Ferrisalz bildet nach dem Trocknen ein amorphes, hellrötliches Pulver, das bei 75° sintert und bei 78° zu einer dunkelrotbraunen Flüssigkeit schmilzt.

Der Eisengehalt des Salzes wurde durch Verglühen und mehrmaliges Abrauchen des Rückstandes mit konzentrierter Salpetersäure als Ferrioxyd bestimmt.

1. 0,1776 g gaben 0,0174 g Fe_2O_3 = 6,86% Fe.
2. 0,2245 g gaben 0,0216 g Fe_2O_3 = 6,73% Fe.

	Gefunden:			Berechnet für $Fe(C_{16}H_{31}O_2)_3$:
	1.	2.	Mittel:	
Fe	6,86	6,73	6,80	6,85%

15. Das Bleisalz.

Die bei der Darstellung des Bleisalzes der Cyklogalliphar-säure gewonnenen Erfahrungen[1]) haben gezeigt, daß diese Säure

[1]) Vergl. H. Kunz-Krause und R. Richter, dieses Archiv 245 (1907), S. 35.

zur Bildung sog. basischer Salze neigt: eine Beobachtung, die wir auch hinsichtlich der Gallipharsäure bestätigen konnten.

Dementsprechend ist es uns selbst unter Einhalten der für die Darstellung der neutralen Salze dieser Säure oben mitgeteilten Kautelen, wie unter Verwendung genau äquimolekularer Mengen Natriumgallipharat und Bleiacetat unter Zusatz von Alkohol nicht gelungen, das normale Bleisalz

$$\begin{matrix} C_{15}H_{31}COO \\ C_{15}H_{31}COO \end{matrix} > Pb$$

zu erhalten.

Bei der Darstellung wurde in der Weise verfahren, daß die konzentrierte wässerige Lösung des neutralen Natriumsalzes mit der äquimolekularen Menge neutralem Bleiacetat unter Zusatz von Alkohol gefällt wurde.

Es entsteht hierbei ein weißer, flockiger Niederschlag, der nach dem Trocknen im Vakuumexsikkator ein amorphes Pulver bildet, das sich beim Erhitzen über 170° unter Gelbfärbung zersetzt. Der Bleigehalt wurde durch wiederholtes Abrauchen des bei 100° bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Salzes mit konzentrierter Salpetersäure und Schwefelsäure als Bleisulfat bestimmt.

1. 0,1482 g lieferten 0,0660 g $PbSO_4$ = 30,41% Pb.
2. 0,2310 g lieferten 0,1050 g $PbSO_4$ = 31,04% Pb.
3. 0,1488 g lieferten 0,0668 g $PbSO_4$ = 30,66% Pb.

	Gefunden:			
	1.	2.	3.	Mittel:
Pb	30,41	31,04	30,66	30,70%

Berechnet für	
$\begin{matrix} C_{15}H_{31}COO \\ C_{15}H_{31}COO \end{matrix} > Pb$:	$10\,(C_{16}H_{31}O_2)_2Pb.Pb(OH)_2$:
Pb 28,84	30,69%

Die Zusammensetzung des nach obigem Verfahren gewonnenen Bleisalzes würde sonach annähernd derjenigen des normalen Bleigallipharates entsprochen haben.

Damit glauben wir die Untersuchung auch der Gallipharsäure hinsichtlich ihrer Salzverbindungen als abgeschlossen betrachten zu dürfen.

Dresden, im April 1910.

Wertbestimmung der Cocablätter.

Nach Versuchen von E. Bierling, K. Pape und A. Viehöver.

(Eingegangen den 15. II. 1910.)

Die Hagen-Bucholz-Stiftung des Deutschen Apotheker-Vereins hat für das Jahr 1908/09 die Preisaufgabe gestellt: „Es wird eine vergleichende Untersuchung der zur Wertbestimmung von Folia Coca vorgeschlagenen Verfahren verlangt.“ Ueber die preisgekrönten, von den Herren E. Bierling, K. Pape und A. Viehöver eingelieferten Arbeiten, die einer kritischen Durchsicht unterzogen sind, soll im folgenden zusammenfassend berichtet werden, da bei getrennter Veröffentlichung vielfache Wiederholungen des Textes und der Kritik der behandelten Methoden nötig wären.

Die Erkennung ganzer Cocablätter, die Unterscheidung der verschiedenen Arten voneinander und von den Verfälschungen bietet nach den zahlreichen makro- und mikroskopischen Beschreibungen[1]) keine großen Schwierigkeiten.

Gepulverte Cocablätter zu erkennen und auf Reinheit zu prüfen, ist dagegen bedeutend schwieriger, da das Pulver nur wenig charakteristische Merkmale hat. Nach Tschirch und Oesterle[2]) gleichen die zertrümmerten Mesophyllzellen denen anderer Blätter. Vereinzelt sieht man Fetzen der charakteristischen Ober- und Unterseitenepidermis, bemerkt ziemlich viel Oxalatkrystalle und besonders die in eigenartiger Weise mit Sklerenchymfasern umgebenen Nervenbündel und Nervenendigungen. Beimengungen anderer Blattpulver festzustellen dürfte recht schwer fallen, besonders wenn die zugesetzte Menge nur gering ist.

Von den chemischen Untersuchungsmethoden geben die Bestimmungen des Aschen- und des Wassergehaltes einen Anhaltspunkt für die Reinheit der Blätter. Viehöver hat in den von ihm be-

---

[1]) Pharmaceutical Journal 1899, S. 484; 1900, S. 410; 1904, S. 493 (Greenish); Tschirch u. Oesterle, Anatom. Atlas 1900; Hartwich, Arch. d. Pharm. 1903, S. 617; Schweiz. Wchschr. f. Chem. u. Pharm. 1909, No. 13; Marschall, Journal of Pharmacie 1904, No. 2; Möller, Lehrbuch der Pharmakognosie 1906, S. 104; de Jong, Rec. trav. chim. Pays-Bas 1906, S. 233.

[2]) Tschirch u. Oesterle, Anatom. Atlas 1900.

nutzten Cocablättern Asche und Feuchtigkeit bestimmt. Die Resultate sind in der folgenden Tabelle I zusammengestellt.

Tabelle I.

Cocablätter	Ceylon No. I		Bolivia No. II	
	ganze Blätter	Pulver, bezogen	selbst-gepulvert	3 Monate luft-trocken gelagert
Asche in Proz.	—	6,20	6,10	—
Wasser in Proz.	9,40	4,75	7,50	11,30

	Truxillo No. III selbstgepulvert	Java No. IV selbstgepulvert	Cuzco No. V selbstgepulvert
Asche in Proz.	11,30	6,10	8,02
Wasser in Proz.	9,70	10,10	9,75

Der Aschengehalt übersteigt nur bei den Truxilloblättern 8%, den Gehalt, der vom Schweizer Arzneibuch als obere Grenze festgesetzt ist. Beim Wassergehalt ist der Unterschied bei den ganzen und gepulverten Ceylonblättern bemerkenswert, der jedenfalls dadurch zu erklären ist, daß die für Pulver bestimmten Blätter zur Erleichterung der Arbeit vorher getrocknet wurden. Dieses Trocknen darf übrigens nicht bei zu hoher Temperatur ausgeführt werden, da dann die Blätter dunkelbraun werden und dabei leicht eine Zersetzung des Kokains eintritt. Die Boliviablätter zogen, wie aus der Tabelle hervorgeht, lufttrocken aufbewahrt, Feuchtigkeit an.

Ausschlaggebend für den Wert der Cocablätter ist ihr Gehalt an Kokain, zumal der Kokaingehalt in jungen Blättern größer[1]) ist als in alten und beim Lagern der Blätter zurückgeht. Außer Kokain kommen in den Cocablättern noch andere Alkaloide vor, in den verschiedenen Cocaarten in verschiedenen Mengenverhältnissen. In den breitblätterigen peruvianischen und bolivianischen Blättern ist neben Kokain namentlich Hygrin und Benzoylecgonin vorhanden, die Javacoca enthält neben Kokain hauptsächlich Cinnamylkokain und Benzoylpseudotropin (= Tropakokain); außerdem sind in den Cocablättern noch die Isatropylkokaine (= Truxilline) und andere noch nicht näher untersuchte Basen aufgefunden. Das Cocain kommt in den Blättern in wechselnder Menge, bis etwas über 1%, vor, über die Menge der Nebenalkaloide finden sich nur wenige Daten. In bolivianischen und peruvianischen, namentlich Cuzcoblättern[2]) sind bis 0,2%, in Truxilloblättern 0,05% Hygrin gefunden;

[1]) Hartwich, Arch. d. Pharm. 1903, S. 623; de Jong, Chem. Centralbl. 1906, II., S. 804.

[2]) Ber. d. d. Chem. Ges. 1891, S. 407; 1895, S. 578.

in einer javanischen, kultivierten, schmalblättrigen Art[1]), die bei etwa 2% Gesamtalkaloiden nur wenig Kokain und meist unkrystallisierbare Cinnamylverbindungen enthielt, ist bei der Aufarbeitung von 20 kg der Alkaloide 1 kg Cinnamylkokain nachgewiesen. Von den Alkaloiden der Cocablätter ist Kokain das für die innerliche Wirkung der Cocablätter wichtigste[2]). Deshalb ist für den Apotheker diejenige Methode zur Bestimmung des Alkaloidgehaltes die beste, welche nur Kokain bestimmt, für den Kokainfabrikanten hingegen ist es wichtig, auch Benzoylecgonin, Cinnamylkokain und Truxillin mitzubestimmen, da diese Alkaloide sich in Kokain überführen lassen.

Für die Alkaloidbestimmung der Cocablätter sind zahlreiche Methoden vorgeschlagen. Jede hat in ihrem Gang drei wichtige Maßnahmen, die Extraktion, die Reinigung und die — gewichts- oder maßanalytische — Bestimmung der Alkaloide. Zur übersichtlichen Anordnung der in den erwähnten Arbeiten behandelten Methoden ist als Einteilungsgrund die Art der Alkaloidextraktion gewählt, da von ihr die Art der Reinigung abhängt, und da sie bei den Methoden meist einen größeren Einfluß auf das Resultat hat als die Art der Reinigung oder der Bestimmung der Alkaloide.

Wichtig für den Gang der Methoden sind einmal die Stoffe, welche neben den Alkaloiden in den Cocablättern vorkommen, bei der Extraktion mit in den Auszug übergehen und daher eine weitere Reinigung[3]) nötig machen. Es sind das[4]): Chlorophyll, Wachs, ätherisches Oel, Farbstoffe und Gerbsäuren.

Tabelle II.

Ein Teil Kokain löst sich in:

700 bezw.	563,3 M	Teilen	kaltem Wasser, in heißem leichter,
	394 M	Teilen	mit Aether gesättigtem Wasser,
	10	Teilen	Alkohol (90%),
	15	Teilen	Amylalkohol,
4 V bezw.	8,62 M	Teilen	Aether,
	2,94 M	Teilen	mit Wasser gesättigtem Aether,
40 V bezw.	42,2 M	Teilen	Petroläther,
	1 M	Teil	Benzol,
weniger als	1	Teil	Chloroform.

[1]) Ber. d. d. Chem. Ges. 1891, 2336.

[2]) Fränkel, Arzneimittelsynthese.

[3]) Nicht erwähnt ist im folgenden die Reinigung mit Kaliumbismuthjodid von Thoms, Chem. Centralbl. 1905, I., 1346.

[4]) Oesterle, Grundriß der Pharmakochemie.

Wichtig ist ferner, wie die Alkaloide in den Blättern vorkommen — wohl hauptsächlich als Salze, die in Wasser mehr oder minder löslich, in Aether unlöslich sind — und was sie für Eigenschaften haben, namentlich worin sie sich in freiem Zustande lösen.

Die Löslichkeit des freien Kokains in verschiedenen Lösungsmitteln ist in der vorstehenden Tabelle II zusammengestellt.

Die mit M bezeichneten Zahlen sind einer Arbeit W. Müllers[1]) über die Löslichkeit von Alkaloiden entnommen, die mit V bezeichneten sind von Viehöver in der üblichen Weise festgestellt. In heißem Wasser ist Kokain zwar leichter löslich als in kaltem, dabei tritt aber eine Verseifung des Kokains, des Methylesters des Benzoylecgonins, in Methylalkohol und Benzoylecgonin ein. Durch Erwärmen mit Alkalien oder Säuren tritt die Verseifung noch leichter ein und hierbei wird auch das Benzoylecgonin gespalten, in Benzoesäure und Ecgonin. Aus diesem Grunde dürfen Lösungen von Kokain in Wasser oder Alkohol, namentlich wenn noch eine Säure oder Base vorhanden ist, nicht abgedampft werden.

Benzoylecgonin[2]) ist in heißem Wasser und in Alkohol leicht löslich, in Aether und Petroläther unlöslich. Neben alkalischen Eigenschaften hat es zugleich schwach saure[3]). Durch seine Unlöslichkeit in Aether und Petroläther kann es leicht von Kokain getrennt werden.

Cinnamylkokain[2]) ist in Wasser fast unlöslich, leicht löst es sich in Alkohol, Chloroform, Benzol, Petroläther, Aether[4]) und Aceton. Da seine Löslichkeitsverhältnisse denen des Kokains sehr ähnlich sind, so läßt es sich von diesem bei einer Bestimmungsmethode nicht trennen.

Benzoylpseudotropin[2]) ist unlöslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol, Aether, Chloroform, Benzol und Ligroin. Nach Hesse[5]) läßt es sich vom Kokain größtenteils dadurch trennen, daß man die Chloride mit einem kleinen Ueberschuß von Ammoniak versetzt; dann bleibt das Benzoylpseudotropin in der Hauptsache gelöst und läßt sich nach Zusatz von Natriumhydroxyd mit Aether ausschütteln.

Von den Isatropylkokainen[6]) ist das wichtigste, δ-Isatropylkokain, leicht löslich in Alkohol, Aether, Benzol und Chloroform,

[1]) Apoth.-Ztg. 1903, S. 266.

[2]) Oesterle, Grundriß der Pharmakochemie, und Chem. Centralbl. 1901, I., S. 1178.

[3]) Merck, Ber. d. d. Chem. Ges. 1885, S. 1594; Skraup, Monatsh. f. Chem. 1885, S. 556.

[4]) Ber. d. d. Chem. Ges. 1888, S. 3375.

[5]) Liebig's Ann. 271, S. 208.

[6]) Ber. d. d. Chem. Ges. 1888, S. 2342.

schwer löslich hingegen in Petroläther. Durch diesen läßt es sich also vom Kokain trennen.

Hygrin[1]) ist ein Gemisch flüssiger Basen, von denen die vom niedrigsten und höchsten Siedepunkt rein dargestellt sind, $C_8H_{15}NO$, $C_{14}H_{24}N_2O$ und $C_{13}H_{24}N_2O$. Das Rohhygrin ist eine ölige, dunkle Flüssigkeit von piperidin-nikotinartigem Geruch und stark alkalischer Reaktion, ist mit Wasserdämpfen flüchtig und löst sich leicht in Wasser und Aether. Aus seiner wässerigen Lösung kann es wohl durch Chloroform und Gemische von Chloroform und Aether[2]) ausgeschüttelt werden, nicht aber durch reinen Aether[3]); durch diesen läßt es sich erst ausziehen, wenn die wässerige Lösung mit einem Alkalihydroxyd oder -karbonat gesättigt ist. Infolgedessen läßt es sich vom Kokain leicht trennen, indem man die wässerige Lösung der Chloride schwach alkalisch macht und mit Aether ausschüttelt. Diese Trennung ist aber keine vollständige, es geht etwas Hygrin mit in den Aether über.

Ueber die Eigenschaften der anderen Nebenalkaloide ist nichts Näheres bekannt.

Außer durch die erwähnten Löslichkeitsunterschiede läßt sich Kokain von den Nebenalkaloiden noch durch andere Mittel trennen. So bilden Kokainsalze mit $^n/_{10}$ Jodlösung in Wasser unlösliches Dijodokokainjodhydrat ($C_{17}H_{21}NO_4.HJ.J_2$)[4]); Ecgoninsalze geben hierbei keine Jodverbindung, wohl aber Benzoylecgoninsalze, die sich ja aber vom Kokain durch die Unlöslichkeit des freien Benzoylecgonins in Aether trennen lassen. Ferner bildet freies Kokain mit Bromwasserstoff und Kaliumbromid schwerlösliches Kokainkaliumbromid[5]), freies Ecgonin bildet keine Verbindung. Außerdem lassen sich die flüchtigen Basen, in der Hauptsache wohl Hygrin, von dem die Base mit dem niedrigsten Siedepunkt allerdings erst bei etwa 130° unter 50 mm Druck siedet, durch Erwärmen und Absaugen oder auch durch Fortkochen von Aether aus dem Gemisch mit den nichtflüchtigen Basen entfernen.

Die zu den folgenden Untersuchungen benutzten Cocablätter sind bis auf die als Cocablätter I bezeichneten im ganzen Zustande

---

[1]) Ber. d. d. Chem. Ges. 1889, S. 675.

[2]) Keller, Schweiz. Wchschr. f. Chem. u. Pharm. 1895, S. 454.

[3]) Giesel, Pharm. Ztg. 1891, S. 419.

[4]) Garsed u. Collie, Chem. Centralbl. 1901, I., S. 1178; II., S. 147.

[5]) Grandval-Valser, Journ. de Pharm. et de Chim. 1893, S. 99.

bezogen und dann selbst gepulvert. Um stets gleichmäßiges Untersuchungsmaterial zu haben, sind die Blätter No. I—VII in gut schließenden Gefäßen aufbewahrt, die Blätter VIII—XII sind in einem mit Aetzkalk gefüllten Exsikkator bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und dann darin aufbewahrt. Auf diese Blätter, nicht auf deren Trockensubstanz beziehen sich die im folgenden mitgeteilten Analysenresultate.

I. Reines oder säurehaltiges Wasser als Extraktionsmittel.

1. Verfahren von Lossen[1]).

Man extrahiert die zerkleinerten Blätter zweimal mit reinem Wasser bei 60—80°, versetzt die vereinigten Auszüge mit Bleiacetat, entfernt den Bleiüberschuß nach vorhergehendem Eindampfen durch Natriumsulfat, macht hierauf das Filtrat mit Natriumkarbonat schwach alkalisch und schüttelt es wiederholt mit Aether aus. Nach dem Verdunsten des Aethers wird das Rohkokain in möglichst wenig Salzsäure gelöst, die Lösung verdünnt, durch Pergamentpapier diffundiert und von neuem durch Natriumkarbonat gefällt. Sobald das ausgeschiedene Kokain krystallinisch geworden ist, wird es gesammelt, mit wenig Wasser gewaschen und aus kochendem Wasser umkrystallisiert.

Wegen des Eindampfens des wässerigen Auszuges, wodurch eine Zersetzung des Kokains eintritt, wegen der langwierigen Diffusion und wegen der letzten Operationen ist die Methode, die ursprünglich zur Darstellung von Kokain dienen sollte, zu dessen quantitativer Bestimmung nicht zu gebrauchen.

2. Verfahren von Squibb (1887)[2]).

100 g grobgepulverte Cocablätter werden mit 100 ccm 5% iger Schwefelsäure durchfeuchtet und später mit Schwefelsäure desselben Prozentgehaltes perkoliert. Die Benutzung einer Sprenge l'schen Luftpumpe beschleunigt die Perkolation. Wenn 500 ccm Perkolat erhalten sind, ist die Droge meist erschöpft. Das Perkolat wird mit Petroläther überschichtet, und Natriumkarbonat wird in geringem Ueberschuß zugesetzt. Die Mischung wird 4—5 Stunden bei gelinder Wärme unter öfterem Umschütteln stehen gelassen, die Petrolätherschicht im Scheidetrichter abgehoben und die wässerige Flüssigkeit noch zweimal mit je 25 ccm Petroläther ausgeschüttelt. Die vereinigten Petroläthermengen werden dreimal mit zusammen 25 ccm 5% iger Schwefelsäure ausgeschüttelt und diese werden dann nach dem Uebersättigen mit Natriumkarbonat mit Aether in genügender Menge versetzt. Letzterer wird bei gelinder Wärme verdunstet und das firnisartig zurückbleibende Alkaloid gewogen.

---

[1]) E. Schmidt, Ausführl. Lehrb. d. pharm. Chem. 1901, 1477.

[2]) Ephemeris 1887, Januar 1., durch Pharm. Ztg. 1887, S. 143.

Das Ausziehen der Alkaloide durch Perkolation ist zu umständlich. Vor der älteren Methode S q u i b b's (No. 6) aus dem Jahre 1885 hat diese aus dem Jahre 1887 große Vorzüge; nach S q u i b b's eigenen Untersuchungen gibt sie bessere Resultate als jene.

II. Reiner oder säurehaltiger Spiritus als Extraktionsmittel.

A. Spiritus ohne Säure.

3. Verfahren von Castaing[1]).

Man übergießt einen Gewichtsteil der zerstoßenen Cocablätter mit acht Gewichtsteilen kochendem Wasser, läßt eine halbe Stunde bei gewöhnlicher Temperatur stehen, bringt das Gemisch in einen Perkolator und gießt, wenn alle Flüssigkeit abgetropft ist, allmählich acht Teile Alkohol von 85% nach. Die Flüssigkeiten mischt man, fällt mit Bleiacetat, hebt die obenstehende, klare Lösung ab, fällt mit Natriumsulfat das Blei, filtriert und dampft zu Sirupdicke ab. Darauf rührt man mit Wasser an, trennt die harzigen Bestandteile durch Filtration und fällt mit Natriumkarbonat. Der Niederschlag wird mit Aether ausgezogen; nach dem Verdunsten des Aethers bleibt ein krystallinischer, gelbbrauner Rückstand von unreinem Kokain zurück. Durch zweimaliges Waschen mit Alkohol werden die färbenden Substanzen entfernt.

Die Methode hat den Nachteil, daß auf verschiedene Weise Kokain verloren geht. Ein Teil des Kokains wird durch das Ausziehen der Blätter mit heißem Wasser, ein anderer Teil durch das Eindampfen des Auszuges zersetzt, und eine dritte Menge endlich geht beim Auswaschen des Rohkokains mit Spiritus in Lösung. Dementsprechend zeigen auch die unten mitgeteilten Analysenresultate für die Cocablätter No. VI und VII nur einen kleinen Prozentgehalt an Alkaloid an.

Zu diesem Nachteil kommt noch die umständliche Perkolation hinzu.

4. Verfahren von Gordin[2]).

10 g feingepulverte Cocablätter werden in einem dem Soxhlet'schen ähnlichen Extraktionsapparat 3—4 Stunden lang mit heißem Alkohol (von 95%) extrahiert, der Alkohol wird auf dem Wasserbade bis zu etwa 10 ccm Rückstand abdestilliert, und dieser nach dem Abkühlen mit Wasser verdünnt, das 1—2% Schwefelsäure enthält. Man füllt die Mischung in einen Maßkolben von 50 ccm Inhalt, spült den Extraktionsapparat und die Schale gut nach und füllt schließlich mit

---

[1]) Pharm. Ztg. 1889, S. 282; Chem. Centralbl. 1886, S. 927.

[2]) American Journal of Pharmacie 1901, No. 9; durch Pharm. Ztg. 1901, S. 362.

angesäuertem Wasser auf 50 ccm auf. Dann filtriert man durch Talkum und schüttelt 25 ccm des Filtrates viermal mit je 30 ccm Aether und Ammoniak im Ueberschuß aus, dampft den Aether vollkommen ab, gibt ein wenig Chloroform und dann 20 ccm $^{n}/_{40}$ Säure hinzu und entfernt das Chloroform wieder durch Einblasen von Luft. Die Titration geschieht dann in bekannter Weise.

Die umständliche Extraktion und der Verlust an Kokain durch das Eindampfen des Auszuges lassen die Methode als wenig geeignet erscheinen. Auch die Reinigung des Auszuges ist ungenügend, denn das nach dem Abdampfen des Aethers Zurückbleibende ist gelb- bis dunkelbraun und löst sich in der Salzsäure mit dunkelgelber Farbe, so daß die Umschläge der Titration bei Jodeosin überhaupt nicht und bei Hämatoxylin und Methylrot nur schwer zu sehen sind. Methylrot[1]) ist Dimethylamidoazobenzol-o-karbonsäure, also ein dem Methylorange ähnlicher Indikator und ist schwach gelblich in alkalischer und violettrot in saurer Lösung.

Dem erwähnten Kokainverlust entsprechend sind die bei den Cocablättern No. VI und VII maßanalytisch erhaltenen Resultate ziemlich niedrig. Hingegen ist der bei den Blättern No. I erhaltene Prozentgehalt recht hoch: das Resultat ist hier gewichtsanalytisch ermittelt worden, wobei der Alkaloidrückstand zur Entfernung der flüchtigen Cocabasen dreimal mit je 5 ccm Aether, die dann auf dem Wasserbade unter Durchblasen von Luft wieder verdampft wurden, behandelt ist.

Da beim Aufnehmen des von Alkohol befreiten Auszuges mit Wasser ein beträchtlicher Rückstand bleibt und dieser mit in den 50 ccm-Kolben gebracht wird, so entsprechen 25 ccm des Filtrates nicht 5 g Blätter, sondern einer größeren Gewichtsmenge. Richtiger ist es, den Rückstand, vor dem Auffüllen zu einem bestimmten Maß, abzufiltrieren. So sind die in der folgenden Tabelle unter „Gordin, verändert" aufgeführten Analysen von Viehöver angefertigt, wobei die eben erwähnte Behandlung des Alkaloidrückstandes mit Aether gleichfalls angewandt ist.

Das auf diese Weise bei den Blättern No. I erhaltene Resultat ist wesentlich niedriger als das nach dem Original ermittelte, wie es bei der großen Menge des in Wasser Unlöslichen auch zu erwarten war. Bemerkenswert ist, daß der gewichtsanalytisch ermittelte Gehalt etwas größer ist als der maßanalytisch ermittelte. Daraus geht hervor, daß in dem Alkaloidrückstand noch andere Stoffe als Alkaloide vorhanden sind. Hierauf ist wohl auch der Unterschied

[1]) Rupp u. Loose, Ber. d. d. Chem. Ges. 1908, S. 3905.

zwischen dem bei den Blättern No. I. VI und VII ermittelten Gehalte und den bei diesen Blättern sonst erhaltenen Resultaten zurückzuführen.

Tabelle III.

Cocablätter	Methode	Alkaloidgehalt in Prozenten	
		Gordin	Gordin, verändert
No. I	gewichtsanalytisch	0,76	0,69
No. I	maßanalytisch	—	0,67

5. Verfahren von Greshoff[1]).

30,5 g vorsichtig getrocknete und gepulverte Cocablätter werden mit 300 ccm 90%igem Spiritus zwei Stunden lang im Wasserbade bei etwa 80° C. am Rückflußkühler erwärmt. Nach dem Abkühlen wird mit Alkohol auf das ursprüngliche Gewicht ergänzt, 150 ccm (= 15 g Fol. Coca) werden abfiltriert, eingedampft, der Rückstand wird in 20 ccm warmem Wasser gelöst, durch ein angefeuchtetes Filter filtriert und mit warmem Wasser bis auf etwa 60 ccm nachgewaschen. Das Filtrat wird durch zweimaliges Ausschütteln mit je 30 ccm Aether gereinigt und darauf das Alkaloid nach dem Alkalischmachen durch Ammoniak durch dreimaliges Ausschütteln mit je 30 ccm Aether aufgenommen. Der Aether wird aus einem tarierten Kölbchen abdestilliert, der Rückstand auf dem Wasserbade getrocknet und gleichzeitig ein kräftiger, mit Chlorcalcium getrockneter Luftstrom durchgesaugt, um die nach Tabak riechenden, öligen Tropfen des flüchtigen Cocaalkaloids zu beseitigen. Das Alkaloid bleibt als strohgelber Firnis zurück und wird gewogen. Nötigenfalls ist es mit verdünnter Schwefelsäure (1 : 100) und Ausschütteln mit Ammoniakflüssigkeit und Aether zu reinigen, wobei gewöhnlich 0,1% Alkaloid verloren geht. Die Wägung geschieht nach dreistündigem Trocknen bei 95° und darauffolgender Abkühlung im Exsikkator.

Zur Titration, von der Greshoff abrät, löst man den Alkaloidrückstand in wenig Aether, setzt 30 ccm Wasser, 5 ccm Alkohol, 5 bis 10 Tropfen Hämatoxylinlösung hinzu und titriert von Rot nach Zitronengelb.

Greshoff's Methode ist ursprünglich für Java-Coca ausgearbeitet, läßt sich aber auch für Blätter verwenden, die hauptsächlich Kokain enthalten, da das Cinnamylkokain der Java-Coca und Kokain in Aether beide leicht löslich sind.

---

[1]) Apoth.-Ztg. 1905, S. 291, aus Pharm. Weekbl. 1905, 286; Pharm. Ztg. 1905, S. 497.

Die Methode hat, wie die vorhergehenden den Nachteil, daß die Blätter heiß extrahiert werden und der Auszug eingedampft[1]) wird; dadurch wird ein Teil des Kokains, übrigens auch des Cinnamylkokains, der dann der Bestimmung verloren geht, verseift. Wie groß der Einfluß des Kochens beim Ausziehen der Blätter auf das Resultat ist, hat Bierling festgestellt, indem er einmal nach der Originalvorschrift verfuhr, ein anderes Mal die Cocablätter mit dem Alkohol unter öfterem Umschütteln bei 20° C. stehen ließ, dann abfiltrierte und weiter nach dem Original verfuhr.

Tabelle IV.

Methode:	Blätter				
	No. VIII	No. IX	No. X	No. XI	No. XII
Greshoff, heiß extrah.	0,912%	1,012%	0,728%	0,680%	0,768%
	0,920%	1,012%	0,744%	0,680%	0,792%
Greshoff, kalt extrah.	1,076%	0,992%	0,760%	0,712%	0,880%
	1,096%	1,000%	0,752%	0,708%	0,872%

Die Analysen zeigen, daß durch die heiße Extraktion etwa 9% des Gesamtalkaloides verloren gehen; bei den Blättern No. IX sind allerdings die bei heißer Extraktion gefundenen Resultate größer.

Die Reinigung des Alkaloidauszuges durch Ausschütteln der wässerigen Lösung mit Aether bedeutet dem Gordin'schen Verfahren gegenüber einen Fortschritt, doch wäre es nötig, daß die wässerige Lösung vor dem Ausschütteln angesäuert würde, damit der Teil des Kokains, der in den Blättern vielleicht als freie Base vorhanden ist, nicht verloren geht. Außerdem tritt auch dadurch, daß der alkoholische Auszug viel gelöst enthält und dieses nach dem Abdampfen des Alkohols beim Aufnehmen in Wasser größtenteils ausgefällt wird und Alkaloid einschließt, ein Verlust an Kokain ein. Um dieses festzustellen, hat Bierling den Abdampfrückstand einmal mit 40 ccm warmem Wasser, ein zweites Mal mit 40 ccm warmer, einprozentiger Salzsäure aufgenommen, filtriert und in dem einen Falle mit Wasser, in dem anderen mit einprozentiger Salzsäure nachgewaschen; im übrigen geschah die Ausführung nach Greshoff's Originalvorschrift.

Namentlich bei den Blättern No. X ist der Unterschied im Prozentgehalt sehr beträchtlich, bei den anderen ist er es weniger.

[1]) de Jong, Chem. Centralbl. 1908, S. 1743; Greshoff's Erwiderung ebenda, 1908, S. 1938.

Tabelle V.

	Blätter			
	No. VIII	No. IX	No. X	No XI
Mit Wasser aufgenommen . . .	0,912	1,012	0,728	0,680
	0,920	1,012	0,744	0,680
Mit Salzsäure aufgenommen . .	0,976	1,036	0,844	0,696
	0,944	1,048	0,812	0,696

Praktisch hat die Reinigung des Auszuges noch den Nachteil, daß das Wasser, mit dem der abgedampfte Rückstand aufgenommen wird, nur sehr langsam und trübe filtriert und beim Ausschütteln mit Aether sowohl vor wie nach dem Alkalischmachen fast untrennbare Emulsionen entstehen. Schneller und klarer läuft die Flüssigkeit durch, wenn man sie vor dem Filtrieren mit etwas Kieselgur schüttelt und dann absetzen läßt. Die Bildung der Emulsionen beseitigt man, wenn man die Flüssigkeit mit einprozentiger Salzsäure ansäuert bezw. beim Alkalischmachen nur soviel Ammoniak hinzusetzt, daß sie eben alkalisch ist.

Trotz der Reinigung fällt auf Zusatz von Ammoniak eine gelbe Masse aus, die sich leicht in Wasser, etwas schwerer in Aether löst; der Alkaloidrückstand ist dadurch intensiv gelb gefärbt und für die Titration wenig geeignet.

B. Spiritus mit Säure.

6. Verfahren von Squibb (1885)[1].

Gepulverte Cocablätter werden mit dem gleichen Gewicht einer Mischung aus einem Gewichtsteil Schwefelsäure und 60 Gewichtsteilen Alkohol (92%) übergossen, in den Perkolationsapparat gebracht und mit Alkohol völlig extrahiert, wozu die vier- bis fünffache Menge des angewandten Blättergewichtes erforderlich ist. Der Alkohol wird abdestilliert, der verbleibende Rückstand mit Aether aufgenommen und mit Natriumkarbonat alkalisch gemacht. Der Aether wird durch Destillation entfernt, der Rückstand in 0,2%iger Schwefelsäure aufgenommen und die saure Alkaloidlösung nach öfterem Ausschütteln mit Aether (zur Reinigung) mit Natriumkarbonat alkalisch gemacht. Das in Freiheit gesetzte Alkaloid wird mit Aether extrahiert und bleibt nach dem Verdunsten des letzteren als eine gelbbraune, krystallinische Masse zurück.

---

[1]) Chem. Centralbl. 1885, S. 926; E. Schmidt, Ausführl. Lehrb. d. pharm. Chem. 1901, S. 1477.

Zu dem schon bei der jüngeren Methode Squibb's (No. 2) erwähnten Nachteil der umständlichen Perkolation kommt hier noch der Nachteil hinzu, daß das schwefelsaure Perkolat auf dem Wasserbade eingedampft wird; dadurch tritt eine Zersetzung des Alkaloids ein. Bei beiden Methoden dürfte ferner die Menge des Extraktionsmittels zu gering sein.

7. Verfahren von Warden[1]).

Aus 50 g der feingepulverten Blätter werden durch Perkolation mit schwefelsäurehaltigem, 92%igem Alkohol 250 g Kolatur hergestellt. Diese wird filtriert, das Filtrat bei niederer Temperatur auf 10 ccm abgedunstet, durch Zusatz von 20—50 ccm Wasser werden Harz, Wachs und Chlorophyll ausgefällt und durch Filtration entfernt. Aus dem sauren Filtrat wird durch Ausschütteln mit etwas Aether sämtliches Harz entfernt, die Lösung mit Soda versetzt und das Kokain durch Ausschütteln mit Aether ausgezogen. Die ätherische Alkaloidlösung wird in einem tarierten Gefäß verdunstet und der Rückstand zweimal mit je 5 ccm Wasser abgewaschen, getrocknet und gewogen.

Unzweckmäßig sind die umständliche Perkolation, das Eindampfen des schwefelsauren Auszuges, wodurch ein Teil des Kokains zersetzt wird, und das Auswaschen des Kokains mit Wasser, da dieses etwas Kokain auflöst. Dementsprechend zeigen die bei den Cocablättern No. VI und VII ausgeführten Analysen nur einen kleinen Prozentgehalt an Alkaloid an.

8. Verfahren von Squibb (1889)[2]).

50 g gepulverte Cocablätter werden mit 40 g Alkohol (95%) und 1,6 g Salzsäure der Mazeration unterworfen. Nach dem Perkolieren der ganzen Masse, dem Abdestillieren des Alkohols wird der verbleibende Rückstand mit 30 ccm Aether aufgenommen, 30 ccm Wasser und 1 ccm einer 10%igen Säure zugefügt, stark geschüttelt und nach langem Stehen die Aetherschicht abgehoben und nochmals mit Aether behandelt, um die möglicherweise aufgenommenen Farbstoffe zu entfernen. Hierauf wird mit Natriumkarbonat alkalisch gemacht und das in Freiheit gesetzte Alkaloid in zugesetztem Aether gelöst. Der Aether wird abgehoben und verdunstet und der Rückstand getrocknet und gewogen.

Der Hauptfehler der Methode besteht in dem Abdampfen des salzsauren Auszuges. Dazu kommt noch die umständliche Perkolation und die Emulsionsbildung beim Ausschütteln der sauren, wässerigen Lösung mit Aether. Zudem löst sich der Alkaloidrück-

[1]) Arch. d. Pharm. 1888, S. 708.
[2]) Pharm. Ztg. 1889, S. 282.

stand nach v. d. Marck[1]), nur etwa zur Hälfte in Salzsäure, sodaß die Reinigung bei dem gewählten Extraktionsmittel, der alkoholischen Salzsäure, wirkungslos ist.

III. Petroleum, Petroläther, Aether, Aether und Chloroform als Extraktionsmittel.

A. Extraktion ohne Zusatz von Alkali.

9. Verfahren von Truphème[2]).

Zerschnittene Cocablätter werden im Extraktionsapparate mit kontinuierlicher Destillation nach Payen durch Aether erschöpft. Die erhaltene Flüssigkeit wird abdestilliert und zur Trockne verdampft. Der tief dunkelgrüne Rückstand, der bei 75° schmilzt, wird in siedendem, destilliertem Wasser geschmolzen und zur Lösung des Alkaloids umgerührt. Das unreine Wachs der Cocablätter bleibt hierbei zurück. Die Alkaloidlösung wird mit Magnesia vermischt und zur Trockne verdampft. Den Trockenrückstand behandelt man mit Amylalkohol, aus welchem das Kokain in schwach gelblich gefärbten Krystallen und durch nochmaliges Umkrystallisieren in farblosen Krystallen erhalten wird.

10. Verfahren von Albertoni und Guareschi[3]).

50 g gepulverte Cocablätter werden mit Aether ausgezogen. Der Aether wird abdestilliert und der verbleibende Rückstand mit kochendem Wasser behandelt. Hierauf dampft man die wässerige Lösung nach Zusatz von gebrannter Magnesia ein und zieht im Rückstand das Alkaloid mit Amylalkohol aus.

Da das Kokain in den Cocablättern größtenteils als Salz vorhanden ist, und dieses in Aether so gut wie unlöslich ist, so kann nach beiden Methoden durch Extraktion mit Aether ohne Zusatz eines Alkalis nur das als freie Base vorhandene Kokain gelöst werden. Von diesem wird dann noch ein Teil durch die Behandlung mit heißem Wasser und beim Eindampfen mit dem, wenn auch nur schwach, basischen Magnesiumoxyd verseift werden, sodaß beide Methoden zur quantitativen Bestimmung nicht zu gebrauchen sind. Ursprünglich sind sie, wie auch aus dem Umkrystallisieren hervorgeht, zur Darstellung von Kokain angegeben.

---

[1]) Pharm. Ztg. 1889, S. 282; Bull. commercial de l'Union pharm. 1881, S. 89.

[2]) Arch. d. Pharm. 1881, S. 384; Chem.-Pharm. Centralbl. 1881, S. 447.

[3]) Ann. di chim. 1885, Februar; Pharm. Ztg. 1889, S. 282.

B. Extraktion mit Zusatz von Alkali.

a) Petroleum als Extraktionsmittel.

11. Verfahren von Pfeifer[1]).

100 g fein zerschnittene Cocablätter werden mit 400 ccm Wasser und 50 ccm $^n/_{10}$ Natronlauge in einem langhalsigen Kolben gut durchgeschüttelt, hierauf mit 250 ccm Petroleum (Sdp. 200—250°) vermischt und unter häufigem Umschütteln zwei Stunden lang bei 70° auf dem Wasserbade digeriert. Nach dem Abkühlen bis zu lauwarm gießt man durch ein grobes Tuch und preßt den Rückstand in einer Handpresse scharf aus. Die abgepreßte Flüssigkeit scheidet sich beim Stehen in eine hellgelbe, ölige und eine dunkelbraungrün wässerige Schicht. Man trennt durch einen Scheidetrichter. Die filtrierte Petroleumschicht wird unter Umschütteln in einem Stöpselglase mit wässeriger Salzsäure (1 g Salzsäure auf 100 ccm Wasser) titriert, bis weder rotes noch blaues Lackmuspapier von der durchgeschüttelten Mischung verändert wird. Die Menge der hierzu verbrauchten Kubikzentimeter Salzsäure gibt mit 0,042 multipliziert den Prozentgehalt an Alkaloid.

Nach de Jong's Ansicht[2]) löst nicht das hochsiedende Petroleum, sondern das vom Siedepunkt 135—200° die Cocaalkaloide am besten auf, aber auch diese Fraktion steht noch dem Aether nach. Der Hauptfehler der Methode liegt aber darin, daß der Auszug nicht erst gereinigt wird (vergl. das folgende Verfahren Lamar's), sondern direkt titriert wird, so daß der Umschlag sehr schlecht zu sehen ist. Die Berechnung des Faktors 0,042 hat Pfeifer nicht erläutert. Für Kokain, Molekulargewicht 303, würde der Faktor 0,0831 $\left(= 0{,}01\,\frac{303}{36.46}\right)$ sein, wenn unter den Worten „1 g Salzsäure auf 100 ccm" 1 g reiner Chlorwasserstoff, und 0,02077 $\left(= 0{,}0025\,\frac{303}{36.46}\right)$, wenn 1 g 25%iger Salzsäure darunter verstanden wird. In den später mitgeteilten Analysen ist $^n/_{10}$ Salzsäure zur Titration und der Faktor 0,0303 zur Berechnung benutzt.

12. Verfahren von W. R. Lamar[3]).

25 g gepulverte Cocablätter läßt man mit 25 ccm 2%igem Ammoniak unter öfterem Umrühren gut bedeckt $^1/_2$ Stunde lang stehen.

[1]) Chem.-Ztg. 1887, S. 818; Pharm. Ztg. 32, S. 428; Chem. Centralbl. 1887, S. 1174; Ztschr. f. analyt. Chem. 1889, S. 742.

[2]) Chem. Centralbl. 1906, II., S. 1881.

[3]) American Journal of Pharmacie 1901, No. III, S. 125; Pharm. Ztg. 1901, S. 275; The Extra Pharmacopoeia, by Martindale and Westcott 1901.

Dann fügt man der Masse, die noch nach Ammoniak riechen muß, 75 ccm Petroleum („Kerosene Oil") unter Umrühren hinzu und läßt das Gemisch wiederum eine Stunde oder länger gut bedeckt unter viertelstündlichem Umrühren stehen. Hierauf wird das Ganze in einen Perkolator gefüllt, dessen Hals mit Watte verschlossen ist. Es wird mit Petroleum so perkoliert, daß 6—8 Tropfen in der Minute und im ganzen etwa 450 ccm Perkolat durchlaufen. Oft genügen schon 250 bis 300 ccm Petroleum zur Erschöpfung der Droge. Das Perkolat wird in einen Scheidetrichter gebracht und 10 Minuten lang mit 25 ccm $^n/_{10}$ Salzsäure anhaltend geschüttelt. Nach dem Absetzen und Ablassen der Salzsäure setzt man noch zweimal je 25 ccm $^n/_{10}$ Salzsäure hinzu und schüttelt dann die vereinigten salzsauren Lösungen zur Entfernung der Farbstoffe und des Petroleums mehrere Male mit Aether aus. Diese Aethermengen werden mit je 5 ccm Wasser ausgeschüttelt und das Wasser zu der Salzsäure hinzugefügt. Dann macht man die salzsaure Flüssigkeit mit einem Gemisch aus einem Teil 10%igem Ammoniak und vier Teilen Wasser schwach alkalisch, wozu annähernd 8—9 ccm des Gemisches genügen. Das Alkaloid wird nun nacheinander mit 40, 30, 30 ccm Aether ausgeschüttelt, der die ätherischen Lösungen enthaltende Kolben von bekanntem Gewicht in Wasser von 30—35° C. gestellt und nach dem Verdunsten des Aethers bei 60° bis zu konstantem Gewicht getrocknet, was etwa drei Stunden in Anspruch nimmt. Der Rückstand ist meist farblos oder doch nur ganz schwach gefärbt und kann zur Kontrolle noch titrimetrisch bestimmt werden.

Zu dem Zwecke löst man den Alkaloidrückstand von bekanntem Gewicht in einem Ueberschuß von $^n/_{20}$ Schwefelsäure (etwa 25 ccm), setzt zur leichteren Lösung einige Kubikzentimeter Aether hinzu und titriert, nachdem der Aether völlig verjagt ist, den Säureüberschuß mit $^n/_{20}$ Natronlauge zurück. Als Indikator setzt man 2 Tropfen alkoholische Cochenilletinktur (nach dem Arzneibuch der Vereinigten Staaten durch 4 Tage langes Ausziehen von 1 g ganzer Cochenille mit 20 ccm Alkohol und 60 ccm Wasser bereitet) hinzu. Der Faktor für 1 ccm $^n/_{20}$ Schwefelsäure beträgt im Mittel 0,01514.

Das Prinzip der Methode, die Extraktion und Reinigung des Alkaloides, ist gut. Unzweckmäßig ist aber, abgesehen von der langwierigen Perkolation, die Benutzung von Petroleum, da dieses die Alkaloide schlechter löst als Aether[1]); aus welcher Fraktion „Kerosene Oil" besteht, ist leider nicht erwähnt. Die später mitgeteilten Resultate nach Lamar's Methode sind etwas niedrig, deuten also darauf hin, daß nicht alles Kokain ausgezogen wird. Cochenille, in saurer Lösung gelbrot, in alkalischer violett, ist als Indikator wohl brauchbar, steht aber an Schärfe des Umschlags den Indikatoren Haematoxylin, Jodeosin und Methylrot nach.

[1]) de Jong, Chem. Centralbl. 1906, II., S. 1881.

Welche Alkaloide in das Petroleum übergehen, ist nicht bekannt. de Jong (l. c.) hat festgestellt, daß sich ein Teil der Cocaalkaloide in 7—14 Teilen Petroleum auflöst. Die Menge des Gelösten ist von der Herkunft und dem Siedepunkt des benutzten Petroleums abhängig.

b) Petroläther als Extraktionsmittel.

13. Verfahren von Bignon[1]).

50 g gepulverte Cocablätter werden 48 Stunden lang mit 20%iger Natriumkarbonatlösung mazeriert und nach dem Trocknen auf dem Wasserbade in einem Extraktionsapparate 48 Stunden mit Petroläther behandelt. Den Petroläther schüttelt man mit 10%iger Salzsäure und diese nach dem Alkalischmachen mit Aether aus.

Die Methode ist unbrauchbar, weil durch die Einwirkung der starken Natriumkarbonatlösung, die namentlich beim Eindampfen schädigt, ein Teil des Kokains zersetzt wird, so daß die Resultate zu niedrig ausfallen müssen. Das bestätigen die bei den Cocablättern No. VI und VII ausgeführten Analysen.

14. Verfahren von Köhler[2]).

50 g feingepulverte Cocablätter werden mit 5 g getrocknetem Natriumkarbonat und 15 g Bleioxyd gemischt, mit 50 g Wasser angefeuchtet, bei gelinder Wärme mit Hilfe einer Luftpumpe rasch getrocknet und dann 2 Tage unter öfterem Umschütteln in einem verschlossenen Gefäß mit 250 g Petroläther extrahiert. Die bräunlich grüne Flüssigkeit wird abfiltriert und der Rückstand noch zweimal mit je 250 g Petroläther in gleicher Weise behandelt. Die filtrierten vereinigten Auszüge werden mittels eines durch eine Wasserluftpumpe erzielten Vakuums bei 30—40° auf etwa 200 g eingedampft, dann mit 100 g 1%iger Salzsäure einige Stunden lang unter öfterem Umschütteln beiseite gestellt und hierauf im Scheidetrichter getrennt. Man schüttelt den Petroläther nochmals mit 50 ccm 1%iger Salzsäure und reinigt die vereinigten salzsauren Lösungen durch mehrfaches Ausschütteln mit Aether zur Entfernung der Farbstoffe. Die Alkaloidlösung wird mit Natriumkarbonat alkalisch gemacht und die Base durch zweimaliges Umschütteln mit Aether extrahiert. Sollte beim Verdunsten des Aethers ein Teil des Alkaloids in öligen Tropfen zurückbleiben, so genügt der Zusatz einiger Tropfen Wasser und abermaliges Verdunsten, um Krystalle zu erhalten.

---

[1]) Pharm. Ztg. 1889, S. 282, aus l'Union pharmac. 1886, S. 117; Chem. Centralbl. 1886, S. 528.

[2]) Pharm. Ztg. 1887, S. 66.

Köhler sucht bei seiner Methode, einer Modifikation der Hager'schen Theïnbestimmung[1]), den schädlichen Einfluß der Wärme auf Kokain zu vermeiden, indem er das Trocknen der mit Natriumkarbonatlösung befeuchteten Blätter und das Abdampfen des Petroläthers bei möglichst niedriger Temperatur vornimmt. Da auch die Reinigung des Kokains eine sehr rationelle ist, so liefert die Methode gute Resultate.

Sie nimmt aber durch die langwierige Extraktion, durch das Trocknen der Blätter und das Abdampfen des Petroläthers, Operationen, die sorgfältig ausgeführt werden müssen, viel Zeit in Anspruch. Da nun andere, einfachere Methoden vorliegen, muß die Köhler'sche zurückstehen.

15. Verfahren von de Jong[2]).

12,5 g feingepulverte Cocablätter werden mit 5 ccm 25% igem Ammoniak getränkt und 10—15 Stunden lang im Soxhlet'schen Extraktionsapparat mit Petroläther ausgezogen. Der Petroläther wird in einen Scheidetrichter gebracht und die Blätter werden nochmals 3 Stunden lang mit Petroläther extrahiert. Dann stellt man fest, ob dieser Petroläther noch Alkaloid enthält, indem man ihn mit 2 oder 3 ccm verdünnter Salzsäure ausschüttelt, und die Salzsäure mit Ammoniak übersättigt; sie darf sich hierbei nicht trüben. Die Lösung der Alkaloide im Petroläther wird hierauf nacheinander mit 50 und 25 ccm 0,5% iger Salzsäure geschüttelt. Bildet sich eine Emulsion, so wird diese in ein Glas umgefüllt und die Flüssigkeiten werden durch Einblasen von Luft getrennt. Die sauren Auszüge werden dann durch ein kleines, zweimal mit Wasser gewaschenes Filter filtriert und einmal mit Aether ausgeschüttelt. Nach dem Entfernen des Aethers fügt man Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion hinzu und zieht das Alkaloid durch Schütteln mit 50 und danach mit 25 ccm Aether aus. Die ätherischen Lösungen werden in einem Kolben einige Minuten ruhig stehen gelassen und dann vorsichtig in einen gewogenen Kolben abgegossen, so daß die am Boden sitzenden Wassertropfen nicht mitgerissen werden. Den ersten Kolben wäscht man zweimal mit einigen Kubikzentimetern Aether nach. Nach dem Abdestillieren des Aethers erwärmt man den Kolben mehrere Male in kochendem Wasser und saugt nach jeder Erwärmung einen Luftstrom durch den Kolben, um so Wasser und eine Base mit Nikotingeruch zu vertreiben. Dann läßt man den Kolben im Exsikkator erkalten, wägt und wiederholt Erwärmung und Lufteinströmung bis zur Gewichtskonstanz.

---

[1]) Hager's Handbuch der pharm. Praxis 1878. Thea S. 1137.

[2]) Rec. trav. chim. Pays-Bas 1908, S. 419; Chem. Centralbl. 1909, I., S. 405.

Dieses Verfahren, das jüngste von de Jong, ist sehr rationell, die Extraktion der Blätter und die weitere Reinigung des Auszuges sind gut. Durch die langwierige Extraktion im Soxhlet'schen Apparat ist es aber etwas umständlich.

Bei der Ausführung der Methode stößt man auf die Schwierigkeit, daß sich beim Ausschütteln der Lösung des Kokains in Petroläther mit $\frac{1}{2}$% iger Salzsäure eine sehr beständige Emulsion bildet. Auch beim Ausschütteln mit stärkerer Salzsäure (1,2 und 3,65% HCl) war hier die Emulsionsbildung sehr stark, während bei den rein ätherischen Auszügen nach anderen Methoden (Panchaud, de Jong No. 23) wiederholt beobachtet wurde, daß 1—2% ige Salzsäure in viel geringerem Maße Emulsionen bildet, als die $\frac{1}{2}$% ige. Da nun ferner Kokain sich in Aether, wie früher mitgeteilt, leichter löst als in Petroläther, so ist zu erwarten, daß durch die Benutzung von Aether als Extraktionsmittel die Emulsionsbildung und die Dauer der Extraktion vermindert werden. Das ist, wie Versuche Viehövers lehren, tatsächlich der Fall. Während bei der Extraktion der Blätter No. III mit Petroläther durch zehnstündiges Ausziehen ein Alkaloidgehalt von 0,515%, durch achtzehnstündiges ein solcher von 0,536% festgestellt wurde, wurden bei den Blättern No. II, die nach achtzehnstündiger Extraktion mit Petroläther 0,975% ergaben, durch fünfstündiges Ausziehen mit Aether bei zwei Versuchen 0,976 und 0,980% gefunden. Bei Aether waren die Blätter nach 5 Stunden, bei Petroläther nach 18 Stunden völlig erschöpft. Das wurde dadurch nachgewiesen, daß das ablaufende Extraktionsmittel mit 1% iger Salzsäure geschüttelt und diese mit Kaliumquecksilberjodidlösung (Mayer's Reagens) versetzt wurde; hierbei trat keine milchige Trübung ein. Diese Probe ist schärfer als die von de Jong angegebene.

Diesen Ergebnissen gegenüber, nach denen Aether dem Petroläther vorzuziehen ist, steht die Ansicht de Jong's, der bei einer Cocasorte das Umgekehrte feststellte.

Tabelle VI.

Extraktion mit Aether		Extraktion mit Petroläther	
13 Stunden	16 Stunden	13 Stunden	16 Stunden
1,50%	1,51%	1,53%	1,57%

Außerdem empfiehlt de Jong den Petroläther der Billigkeit wegen mehr als Aether.

(Fortsetzung folgt.)

Handelsgesellschaft Deutscher Apotheker

m. b. H.

Berlin NW. 21, Dortmunderstr. 11/12

Cöln — Dresden — München

empfiehlt den Herren Apothekenbesitzern folgende **unter eigener Kontrolle** stehende

Medizinal-Weine und Cognacs:

Ungarwein, Sherry, Portwein, Malaga, Bordeaux-, Rhein- und Moselweine, deutsche und französische Cognacs und Schaumweine.

Außer diesen genannten können sämtliche anderen Weine und Spirituosen von der **Handelsgesellschaft** bezogen werden, man verlange ausführliche Preisliste.

Die Lieferung erfolgt für Groß-Berlin frei Haus, nach außerhalb frei Bahnhof Berlin.

Den Mitgliedern der Handelsgesellschaft werden alle gefl. Weineinkäufe bei der Gewinnverteilung in Anrechnung gebracht, weshalb wir bitten, auch den Bedarf in Weinen für den Privatgebrauch bei der Handelsgesellschaft zu decken.

ICHTHYOL.

Der Erfolg des von uns hergestellten speziellen Schwefelpräparats hat viele sogenannte Ersatzmittel hervorgerufen, welche **nicht identisch mit unserem Präparat sind** und welche obendrein unter sich verschieden sind, wofür wir in jedem einzelnen Falle den Beweis antreten können. Da diese angeblichen Ersatzpräparate anscheinend unter Mißbrauch unserer Marken **„Ichthyol“** und **„Sulfo-ichthyolicum“** auch manchmal fälschlicherweise mit

Ichthyol

oder

Ammonium sulfo-ichthyolicum

gekennzeichnet werden, trotzdem unter dieser Kennzeichnung nur unser spezielles Erzeugnis, welches einzig und allein allen klinischen Versuchen zugrunde gelegen hat, verstanden wird, so bitten wir um gütige Mitteilung zwecks gerichtlicher Verfolgung, wenn irgendwo tatsächlich solche Unterschiebungen stattfinden.

Ichthyol-Gesellschaft
Cordes, Hermanni & Co.
HAMBURG.

Thyresol

Neues Balsamicum für die interne Gonorrhoetherapie frei von Nebenwirkungen

Thyresol-Tabletten
a 0,3 g No. XXX.

Thyresol-Perlen
à 0,3 g No. XXX.

Thyresol-Tropfflacon
Originalpackungen à 2,— Mk.

Coryfin

Neues Mentholderivat mit lang-andauernder Mentholwirkung.
(Ersatz für Migränestift Mentholin-Schnupfpulver etc.)

Pinselflacons
à 0,85 und 1,50 Mk.

Coryfin-Bonbons
in Schachteln à 1,50 Mk.

Theobromin pur.

Phenacetin

Piperazin

Salicylsäure

FARBENFABRIKEN BAYER vorm. FRIEDR. BAYER & Co. ELBERFELD

Theobromin.-Natr. salicylic.

Sulfonal

Salol

Salicyl. Natron

Marke *„Bayer"* bekannt durch grösste Reinheit und hervorragend schönes Aussehen.

Acid.-salicylic. voluminos., bes. geeignet für Handverkauf.

Creosotal-Bayer | Duotal-Bayer

Novaspirin
Diaspirin

Besonders wirksam bei

Influenza.

Werden auch von empfindlichen Patienten tadellos vertragen.

Dos.: 1 g mehrmals täglich.

Flüssige Somatose

Roborans und Laktagogum

herb* — *süss

Originalflasche 2,50 Mk.

Neu **Neu!**

Vorschriftsmässige Formulare.

(Ministerialverordnung vom 14. 5. 08.) betr.

1. Gesuch eines Apothekereleven um Zulassung zur pharmazeutischen Vorprüfung;
2. Gesuch betr. Zulassung zur pharmazeutischen Staatsprüfung;
3. Gesuch um Erteilung der Approbation als Apotheker.

Amtlich vorgeschriebener Text auf Schreibpapier in Kursiv-Rundschrift.

1 St. inkl. Porto u. Verpack. 10 Pf., 5 St. inkl. Porto u. Verpack. 45 Pf.
10 St. inkl. Porto u. Verpack. 70 Pf., auch gemischt.

Zu beziehen vom

Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins, Berlin NW. 87.

Diesem Heft liegt ein Prospekt der Firma Chr. Herm. Tauchnitz in Leipzig, betreffend „Die menschlichen Nahrungs- und Genußmittel", bei.

Börsenbuchdruckerei Denter & Nicolas, Berlin C., Neue Friedrichstraße 43.

ARCHIV

DER

PHARMAZIE

herausgegeben

vom

Deutschen Apotheker-Verein

unter Redaktion von

E. Schmidt und **H. Beckurts.**

Band 248. Heft 5.

BERLIN.
Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins.
1910.

Ausgegeben den 2. Juli 1910.

INHALT.

Seite

E. Bierling, K. Pape und **A. Viehöver,** Wertbestimmung der Cocablätter (Schluß) 321
R. F. Weinland, Ueber das in der früher offizinellen Ferriacetatlösung enthaltene basische Ferriacetat 337
C. Focke, Die kurzzeitige Injektionsmethode der physiologischen Digitalis- und Strophanthusprüfung 345
Derselbe, Betrachtung der neueren in- und ausländischen Arbeiten über die Digitalisprüfung 365
Derselbe, Internationales betr. Digitalis-Valor und Pharmakopöe 375
M. Schenck, Ueber das Glykocyamin und das Glykocyamidin . 376
A. Schwantke, Beitrag zur krystallographischen Kenntnis der Salze des Methylguanidins 390
H. Kunz-Krause und **P. Manicke,** Ueber den Abbau der Cyklogallipharsäure durch Oxydationsmittel 398

Eingegangene Beiträge.

A. Tschirch und **J. O. Werdmüller,** Hondurasbalsam.
Dieselben, Ueber den Cabureibabalsam.
M. Kahan, Ueber den Benin-Copal.
Derselbe, Ueber den Acra-Copal.
A. Beckel, Ueber das Oxylupanin.

(Geschlossen den 24. VI. 1910.)

Diese Zeitschrift erscheint in zwanglosen Heften (in der Regel monatlich einmal) in einem jährlichen Umfange von 40 bis 50 Bogen. Ladenpreis für den Jahrgang Mk. 12,—.

Alle Beiträge für das „Archiv" sind an die

Archiv-Redaktion

Herrn Geh. Reg.-Rat Professor Dr. *E. Schmidt* in Marburg (Hessen) oder Herrn Geh. Med.-Rat Professor Dr. *H. Beckurts* in Braunschweig, alle die Anzeigen u. s. w., überhaupt die Archiv-Verwaltung und den Wohnungswechsel betreffenden Mitteilungen an den

Deutschen Apotheker-Verein
Berlin NW. 87, Levetzowstr. 16b

einzusenden.

Anzeigen.

1/1 Seite zum Preise von M 50.—; 1/2 Seite zum Preise von M 30.—; 1/4 Seite zum Preise von M 20.—; 1/8 Seite zum Preise von M 10.—. Die Grundschrift ist Petit. Beilage-Gebühr für das Tausend der Auflage — 5000 — M 10.—. Für Beilagen, welche nicht dem Format des „Archiv" entsprechen, bleibt besondere Vereinbarung vorbehalten.

c) Aether als Extraktionsmittel.

α) MgO oder Na_2CO_3 als Base.

16. Verfahren von van der Marck[1]).

Man rührt 50 g Cocablätter mit 20 g gebrannter Magnesia und etwas Wasser an, trocknet den Brei bei gelinder Wärme (60°) und perkoliert den Rückstand in einem Perkolationsapparat mit Aether. Der Aether wird abdestilliert und der Rückstand mit 2%iger Salzsäure ausgezogen, wozu etwa 30 ccm erforderlich sind. Die salzsauren Auszüge werden filtriert und mit Aether ausgeschüttelt, um die färbenden Substanzen zu entfernen. Dann macht man mit Ammoniak alkalisch und schüttelt dreimal mit 25 ccm Aether aus. Der Aether wird nach dem Trocknen mit Chlorcalcium abpipettiert, verdunstet, und der Rückstand nach dem Trocknen im Exsikkator gewogen.

Eine Temperatur von 60° zum Trocknen der Blätter ist, namentlich wegen der Anwesenheit des Magnesiumhydroxyds, zu hoch. Wenn die befeuchteten Blätter getrocknet werden sollen, so geschieht das am besten mit Hilfe eines Luftstromes bei etwa 30°, wie es Köhler bei seiner Methode vorschreibt. Im übrigen ist van der Marck's Verfahren, wie es auch die Analysen der Blätter No. VI und VII zeigen, gut, nur die Perkolation ist etwas umständlich.

17. Verfahren von Léger[2]).

25 g gepulverte und bei 100° getrocknete Cocablätter werden mit 5 g Magnesiumoxyd und 15 ccm Wasser vermischt, 10 Stunden stehen gelassen und dann in einem geräumigen Kolben mit 625 ccm Aether, der mit Wasser gesättigt ist, 12 Stunden lang digeriert. Von 500 ccm Filtrat (= 20 g Droge) destilliert man den Aether ab, löst den Rückstand wieder in 20 ccm Aether, fügt 10 ccm $^n/_{10}$ Salzsäure und 20 ccm Wasser hinzu, schüttelt gut durch und läßt nach dem Absetzen die saure Flüssigkeit abfließen. Den Aether schüttelt man noch zweimal mit je 25 ccm Wasser nach, filtriert die vereinigten salzsauren Lösungen durch ein angefeuchtetes, glattes Filter, wäscht dieses nach und ergänzt die Flüssigkeit auf etwa 150 ccm. Man überschichtet nun etwa 1 cm hoch mit Aether, fügt einige Tropfen Jodeosinlösung hinzu und titriert mit $^n/_{10}$ Kalilauge zurück. Durch Multiplikation der Anzahl Kubikzentimeter $^n/_{10}$ Salzsäure, die von den Alkaloiden gebunden sind, mit 0,1535 (= 5 × 0,0307) erhält man den Prozentgehalt der Droge an Alkaloid. Der Faktor 0,0307 wird erhalten, wenn man das Mittel derjenigen Menge von Alkaloiden (Kokain, Isatropylkokain, Hygrin) nimmt, welche 1 ccm $^n/_{10}$ Salzsäure zu neutralisieren vermögen.

[1]) Pharm. Ztg. 1889, S. 282.

[2]) Chem. Centralbl. 1904, I., S. 1460, aus Journ. de Pharm. et de Chim. 1904, S. 334; Pharm. Ztg. 1904, S. 376.

Léger verwendet Magnesiumoxyd, um die Alkaloide in Freiheit zu setzen, weil er befürchtet, daß im Ammoniak oft Pyridin vorhanden ist und dieses bei maßanalytischen Bestimmungen mittitriert und bei gewichtsanalytischen auch mitgewogen wird, da es selbst durch längeres Trocknen bei 100° nur schwer vollkommen zu entfernen sei. Bei dem Siedepunkt des Pyridins von 115° darf man aber wohl annehmen, daß es sich bei längerem Trocknen verflüchtigt.

Der Zweck, die Alkaloide aus den Salzen frei zu machen, wird sich mit Ammoniak oder Magnesiumoxyd gleich gut erreichen lassen. Ungenügend ist bei der Methode aber die Reinigung des ätherischen Auszuges, vor allem, wenn nur Kokain bestimmt werden soll.

Léger will nach seiner Methode sämtliche Basen der Cocablätter bestimmen, und legt der Berechnung den Faktor 0,0307 zu Grunde. Da unter den Cocaalkaloiden der breitblätterigen peruvianischen und bolivianischen Cocaarten aber das Kokain überwiegt, und daneben hauptsächlich Hygrin vorkommt[1]), so ist der Faktor bei den Aequivalentgewichten der oben genannten Basen (Kokain = 303, Hygrin = 105—141, Isatropylkokain = 329) etwas hoch.

Zum Teil hierdurch sind die Resultate bei den Blättern I, X und XI sehr groß. Der Hauptgrund für die hohen Resultate liegt aber in der Mitbestimmung des Hygrins, das infolge der geringen Menge Wasser, die den Blättern und dem Magnesiumoxyd zugesetzt wird, größtenteils in den Aether übergeht, und in der mangelnden Reinigung des ersten Auszuges, wodurch der Umschlag des Indikators schlecht zu sehen ist.

Diesen hohen Resultaten stehen die ziemlich niedrigen bei den Blättern No. VIII und die mit den Resultaten anderer Methoden gut übereinstimmenden bei den Blättern VI, VII und IX gegenüber. Bei den Blättern No. VI und VII ist 0,0303 für 1 ccm $^n/_{10}$ Säure als Faktor benutzt.

18. Verfahren von E. Schmidt und Gaze[2]).

Von E. Schmidt und R. Gaze wurde eine Methode ausprobiert, die sich für die Bestimmung verschiedener Alkaloide (z. B. von Belladonnaalkaloiden) recht gut eignet. Viehöver hat das Verfahren in folgender Weise für Cocablätter angewandt:

20 g feingepulverte Cocablätter werden mit 120 g Aether und 10 ccm Natriumkarbonatlösung (1 + 2) während einer Stunde wiederholt und kräftig geschüttelt. Man läßt absetzen und filtriert 60 g (= 10 g Pulver) durch ein gut bedecktes Filter in ein Kölbchen ab.

[1]) Liebermann, Ber. d. d. Chem. Ges. 1895, S. 578.
[2]) Bisher unveröffentlicht.

Etwa zwei Drittel des Aethers destilliert man zur Entfernung des vorhandenen Ammoniaks ab, bringt den Rest in einen Scheidetrichter, spült das Kölbchen dreimal mit je 5 ccm Aether nach, und schüttelt die vereinigten ätherischen Lösungen nacheinander mit 10 und dann zweimal mit je 5 ccm 2%iger Salzsäure aus. Die salzsauren Flüssigkeiten macht man mit Natriumkarbonatlösung alkalisch und schüttelt erst mit 10 und dann dreimal mit je 5 ccm Chloroform aus. Dem gesamten Chloroform gibt man 40 ccm $^n/_{100}$ Salzsäure und soviel Aether hinzu, daß die Chloroform-Aethermischung nach kräftigem, zwei Minuten langem Schütteln obenauf schwimmt. Die Salzsäure filtriert man durch ein gut ausgewaschenes, glattes Filter, schüttelt den Aether noch dreimal mit je 10 ccm Wasser, wäscht das Filter gut nach und ergänzt die gesammelten Flüssigkeiten auf etwa 100 ccm. Dann überschichtet man etwa 1 cm hoch mit Aether, setzt Jodeosin hinzu und titriert mit $^n/_{100}$ Kalilauge zurück. 1 ccm $^n/_{100}$ Salzsäure entspricht 0,00303 g Kokain.

Beim Schütteln der wässerigen Flüssigkeit mit Chloroform entsteht eine schwer trennbare Emulsion. Trotzdem ist aber das Chloroform dem Aether insofern vorzuziehen, als sich mit Chloroform farblose, wässerige Alkaloidlösungen erzielen lassen, die mit Jodeosin oder p-Nitrophenol und $^n/_{100}$ Lösungen sehr gut titriert werden können. Da aber das Chloroform Hygrin leichter löst als Aether, so wird dieses, das bei der Herstellung des ersten Auszuges durch die große Konzentration der Natriumkarbonatlösung mit in den Aether übergeht, mitbestimmt. Infolgedessen ist die Methode für Kokainbestimmungen nicht zu gebrauchen.

Ob zum Freimachen der Alkaloide 10 ccm Natriumkarbonatlösung (1 + 2) oder Natronlauge (10%) oder 6 ccm Ammoniak (10%) genommen werden, hat, wie dahingehende Versuche zeigten, keinen Einfluß auf das Resultat.

Wie sehr eine Reinigung des Auszuges der Blätter für die maßanalytische Bestimmung nötig ist, lehren Versuche, die Reinigung zu umgehen.

Der ätherische Auszug der Blätter und ebenso ein anderes Mal ein Auszug, bei dem ein Gemisch aus Aether und Chloroform (2 + 1) benutzt war, wurden zur Trockne verdampft, die Rückstände zur Verjagung des Hygrins wiederholt mit Aether übergossen, der jedesmal mit Hilfe der Luftpumpe wieder entfernt wurde, und dann mit wenig Aether aufgenommen. Beim Schütteln dieser ätherischen Lösungen mit $^n/_{100}$ Salzsäure wurde die Säure intensiv gelb gefärbt, sodaß an eine Titration mit Jodeosin nicht zu denken war. Verdünnt man aber die ätherischen Lösungen auf mindestens 40—50 ccm und schüttelt sie dann mit $^n/_{10}$ Salzsäure, so erhält man fast farblose Lösungen, die aber ziemlich hohe Resultate gaben.

β) Ammoniak als Base.

19. Verfahren von Grandval-Lajoux[1]).

10 g gepulverte Cocablätter werden mit einer Mischung aus Aether, Alkohol und Ammoniak behandelt, in einen kleinen Deplazierungsapparat (Verdrängungsapparat) gebracht und mit Aether erschöpft. Die chlorophyllhaltige Flüssigkeit wird mit 10% iger Schwefelsäure geschüttelt, diese wird abgetrennt und durch Ausschütteln mit Aether vom Farbstoff befreit. Durch überschüssige Natronlauge wird das Alkaloid in Freiheit gesetzt und mit Aether ausgezogen. Die langsam zu verdampfende ätherische Lösung gibt Kokainkrystalle inmitten einer amorphen und ungefärbten Masse von Ecgonin. Zur Entfernung des Ecgonins fügt man nach Grandval und Valser 2 ccm Wasser und tropfenweise verdünnten Bromwasserstoff bis zur Neutralisation hinzu, erhitzt auf dem Wasserbade und sättigt mit gepulvertem Kaliumbromid. Nach dem Erkalten sammelt man die aus Kokainkaliumbromid bestehenden Krystalle auf einem kleinen Glastrichter, dessen Mündung mit Watte verschlossen ist, und wäscht solange mit kalt gesättigter Kaliumbromidlösung zur Entfernung des Ecgonins aus, bis die Flüssigkeit ungefärbt abfließt. Dann setzt man kochendes Wasser hinzu, läßt erkalten, macht mit Natronlauge alkalisch und schüttelt mit Aether aus. Beim Verdampfen des Aethers bleibt Kokain ungefärbt zurück.

Abgesehen von dem Alkoholzusatz sind die Extraktion und die sich daran anschließende Reinigung des Kokains rationell, doch ist die Benutzung eines Verdrängungsapparates zu umständlich. Die weitere Reinigung des Kokains durch Kokainkaliumbromid ist ebenfalls zu zeitraubend. Uebrigens werden kaum Ecgonin oder Benzoylecgonin dem Kokain beigemischt sein, da diese als Säuren mit Ammoniak bezw. Natriumhydroxyd Salze bilden, die in Aether unlöslich sind.

20. Verfahren von Gunn[2]).

Gunn modifizierte das Verfahren Lyon's, nach welchem feingepulverte Cocablätter mit einer Mischung von 95 Teilen Aether und 5 Teilen Ammoniak 24 Stunden ausgezogen werden und dann in einem Teil der ätherischen Lösung das Kokain bestimmt wird, folgendermaßen:

5 g gepulverte Cocablätter werden mit etwas 2% igem Ammoniak befeuchtet, eine halbe Stunde lang stehen gelassen und darauf in einem engen Perkolator mit ammoniakalischen Aether (95 Teile Aether und

[1]) Pharm. Jahresber. 1893, S. 483, aus Journ. de Pharm. et de Chim. 1893, Bd. 28, S. 99—103.

[2]) Apoth.-Ztg. 1896, S. 839; Chem. Centralbl. 1896, II., S. 1012.

5 Teile Ammoniak) perkoliert, bis 100 ccm Perkolat erhalten sind. Das Perkolat wird dreimal mit 2% iger Salzsäure (im ganzen mit etwa 50 ccm) ausgeschüttelt. Die vereinigten salzsauren Lösungen werden einmal mit reinem Aether ausgeschüttelt, darauf mit Ammoniak alkalisch gemacht und dreimal mit Aether ausgezogen. Die ätherischen Auszüge werden in einer gewogenen Porzellanschale eingedampft, der Rückstand wird bei 75° getrocknet und dann gewogen.

Die Herstellung des Auszuges durch Perkolation ist etwas umständlich, sonst ist die Methode gut. Unzweckmäßig ist aber das Abdampfen der ätherischen Alkaloidlösung aus einer Schale, da der Aether leicht über den Rand der Schale hinwegkriecht.

21. Verfahren von Keller[1]).

12 g gepulverte Cocablätter werden in einem Arzneiglase von 250 ccm Inhalt mit 120 g Aether übergossen und nach 15 Minuten langem Stehen mit 10 ccm Ammoniak versetzt. Während einer halben Stunde schüttelt man wiederholt kräftig um, setzt dann 20 ccm Wasser hinzu und schüttelt einige Male kräftig durch, wobei sich das Pulver zusammenballt. Man gießt 100 g der ätherischen Lösung (= 10 g Pulver) ab, läßt einige Zeit absetzen und schüttelt dann die klare Lösung im Scheidetrichter erst mit 50, dann mit 25 ccm $^1/_2$% iger Salzsäure aus. Die wässerigen Lösungen werden nötigenfalls filtriert, im Scheidetrichter mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit jedesmal 40 ccm Aether zweimal ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wird aus einem tarierten Kolben abdestilliert, der Rückstand im Wasserbade getrocknet und dann gewogen. Zur Titration löst man den Rückstand in 5 ccm Alkohol, setzt 15 ccm Wasser hinzu, färbt mit einem Tropfen Hämatoxylin (1: 100) und läßt $^n/_{20}$ Salzsäure bis zur bleibenden Gelbfärbung hinzufließen. 1 ccm $^n/_{20}$ Salzsäure entspricht 0,01515 g Kokain.

Keller's Methode ist einfach und gut. Zweckmäßig ist es, die salzsaure Alkaloidlösung, solange sie sauer ist, durch Ausschütteln mit Aether zu reinigen. Wenn man aber 2% ige Salzsäure zur Herstellung der wässerigen Alkaloidlösung benutzt, dann wird die wässerige Schicht viel weniger gelb gefärbt, so daß die Reinigung mit Aether vielleicht fortbleiben kann. Durch die 2% ige Salzsäure vermindert man, wie schon bei de Jong's Methode (No. 15) erwähnt, zugleich die Bildung von Emulsionen.

Schwierig ist es bei den von Keller angegebenen Mengenverhältnissen, 100 g der ätherischen Lösung klar abzugießen. Man erreicht es leicht, wenn man 15 g Blätter mit 150 g Aether in Arbeit nimmt. Immerhin empfiehlt es sich, die ätherische Lösung zu filtrieren.

---

[1]) Schweiz. Wchschr. f. Chem. u. Pharm. 1895, S. 453.

Keller's Verfahren liegt der Methode von Panchaud und der älteren de Jong's (1905) zugrunde.

22. Verfahren von Panchaud[1]).

12 g feingepulverte Cocablätter werden in einer 200 ccm fassenden Arzneiflasche mit 120 g Aether übergossen und unter öfterem Umschütteln 10 Minuten beiseite gestellt. Man gibt 10 ccm Ammoniak (von 10%) hinzu und schüttelt während einer halben Stunde wiederholt kräftig durch. Dann läßt man noch 15 Minuten ruhig stehen, bringt 80 g der klaren ätherischen Lösung (= 8 g Cocablätter) in einen Scheidetrichter und schüttelt dreimal nacheinander mit 30, 20 und 10 ccm ½% iger Salzsäure aus. Die salzsauren Lösungen filtriert man in einen Scheidetrichter, macht sie mit Ammoniak alkalisch und schüttelt sie dreimal mit je 30 ccm Aether aus. Die klaren ätherischen Lösungen destilliert man aus einem genau tarierten Kölbchen ab, behandelt den Rückstand zweimal mit je 5 ccm Aether, den man mit Hilfe eines Luftgebläses wegkochen läßt, trocknet das Kölbchen bei 100° bis zur Gewichtskonstanz und wägt.

Panchaud sagt von Keller's Verfahren folgendes:

„Die Keller'sche Methode der Kokainbestimmung gibt gleichmäßige und übereinstimmende Resultate. Sie erhöhen sich etwas, wenn der Wasserzusatz, den Keller zum Zusammenballen anwenden läßt, unterbleibt. Bei zwei Proben, bei denen der Einfluß des Wassers, das zum Zusammenballen der Droge zugesetzt war, untersucht wurde, differierten die gefundenen Alkaloidmengen um 10%".

Die unten zusammengestellten Analysenresultate sind bei der Methode Panchaud's ebenfalls größer als nach der Keller's, doch beträgt die Differenz der gefundenen Alkaloidmengen im Durchschnitt nur 4%. Daß der größere Gehalt, der nach Panchaud's Methode gefunden wird, tatsächlich durch Alkaloid und nicht durch andere Stoffe verursacht wird, darf man bei der Aehnlichkeit der beiden Methoden wohl annehmen. Und daß dafür das zum Zusammenballen des Pulvers dienende Wasser die Ursache ist, geht daraus hervor, daß der Zusatz oder das Fortlassen des Wassers der wesentlichste Unterschied zwischen den Methoden ist. Panchaud hat im übrigen nur die Menge des ätherischen Auszuges, die weiter verarbeitet wird, verringert, die Ausschüttelung des Kokains mit Salzsäure bezw. Aether verbessert und eine Reinigung des Kokains von flüchtigen Alkaloiden durch Wegkochen von Aether vorgeschrieben.

---

[1]) Schweiz. Wchschr. f. Chem. u. Pharm. 1903, S. 587; Arch. d. Pharm. 1903, S. 617.

Für die praktische Ausführung gilt in bezug auf die Bildung von Emulsionen beim Ausschütteln und die Reinigung der salzsauren Alkaloidlösung dasselbe, was bei Keller's Methode gesagt ist.

Panchaud's Verfahren ist im wesentlichen vom Ergänzungsbuch zum Deutschen Arzneibuch IV und vom Schweizer Arzneibuch IV übernommen. Jenes hat kaum etwas geändert. Dieses verwendet zum Freimachen der Alkaloide nicht 10 ccm Ammoniak (10%), sondern ein Gemisch aus 5 ccm Ammoniak (10%) und 5 ccm Wasser und läßt die 80 g des ätherischen Auszuges durch Watte geben; ferner läßt es beim Ausschütteln der ätherischen Alkaloidlösung mit Salzsäure und der alkalischen, wässerigen Flüssigkeit mit Aether durch Kaliumquecksilberjodid (Mayer's Reagens) prüfen, ob alles Alkaloid ausgezogen ist.

23. Verfahren von de Jong (1905)[1]).

25 g getrocknete und gepulverte Cocablätter übergießt man mit 10 ccm Ammoniak und 200 ccm durch Eis gekühlten Aether, schüttelt das verschlossene Gefäß während einer halben Stunde wiederholt kräftig durch, fügt dann 60 ccm Eiswasser hinzu, schüttelt wieder kräftig durch und filtriert nach dem Absetzen durch einen Wattebausch ab. 100 ccm der filtrierten und durch Eis gut gekühlten ätherischen Lösung schüttelt man im Scheidetrichter zuerst mit 50, dann mit 25 ccm ½% iger Salzsäure, wobei auch die sich bildende Emulsionsschicht in die wässerige Lösung mit übernommen wird. Die saure Lösung filtriert man durch ein mit Wasser gewaschenes Filter, reinigt sie durch einmaliges Ausschütteln mit Aether, neutralisiert sie mit Ammoniak und schüttelt sie nun zuerst mit 50, dann mit 25 ccm Aether aus. Nach einigen Minuten gießt man den Aether ohne die Wassertropfen am Boden in einen tarierten Kolben und spült zweimal mit einigen Kubikzentimetern Aether nach. Von den vereinigten ätherischen Lösungen destilliert man den Aether ab und entfernt auch das zurückgebliebene Wasser und eine Base von Nikotingeruch durch abwechselndes Erwärmen und Durchsaugen von Luft. Das Erwärmen im Wasserbade und das Durchsaugen von Luft wiederholt man bis zur Gewichtskonstanz.

de Jong läßt bei seiner Methode Aether von 0° verwenden, um dadurch den Fehler, der durch Verdunstung von Aether während des Filtrierens des ätherischen Auszugs entsteht, möglichst zu verkleinern. Später[2]) hat er vorgeschlagen, diesen Fehler und den

---

[1]) Rec. trav. chim. Pays-Bas 1905, S. 307; Pharm. Ztg. 1905, S. 919.

[2]) Rec. trav. chim. Pays-Bas 1906, S. 326.

weiteren, der durch die Löslichkeit des Aethers in dem zum Zusammenballen des Pulvers dienenden Wasser verursacht wird, dadurch zu beseitigen, daß das Endresultat mit 0,96 multipliziert wird. Am besten werden diese Fehler vermieden, wenn man die Blätter mit einem Extraktionsmittel erschöpft und dieses dann vollständig weiter verarbeitet, wie es z. B. bei dem neuesten Verfahren de Jong's (No. 15) der Fall ist. Da aber diese Verfahren auf eine Perkolation oder Extraktion im Soxhlet'schen Apparat hinauslaufen und dadurch etwas umständlich werden, so ist es zweckmäßiger, bei den einfacheren Ausschüttelungsmethoden den Fehler, der durch die Verdunstung des Aethers entsteht, mit in Kauf zu nehmen, ihn aber durch ein passendes Filtrieren möglichst zu verkleinern.

Unzweckmäßig ist bei de Jong's Methode der große Wasserzusatz, der bei den gewählten Mengen der Blätter und des Aethers zur Abscheidung des Aethers nötig ist. Infolge der großen Wassermenge wird das Kokain durch Aether nicht so vollständig ausgezogen wie bei einer geringeren Menge Wasser und dadurch sind die Resultate nach de Jong's Methode geringer wie nach der Panchaud's.

Die übrigen Manipulationen der Methode sind gut, für die Vermeidung der Emulsionsbildung beim Ausschütteln gilt dasselbe, was bei Keller's Verfahren gesagt ist. Der ätherische Auszug der Blätter ist nie blank, was seine Ursache wohl in der großen Menge des zugesetzten Wassers hat.

Die Resultate nach de Jong's Methode sind geringer als die nach Panchaud erhaltenen und meist auch kleiner als die nach Keller erhaltenen.

24. Verfahren von Fromme[1]).

15 g lufttrockene, gepulverte Cocablätter werden mit 150 g Aether und 6 g Salmiakgeist (10%) eine halbe Stunde lang in Eiswasser bei 0° unter häufigem Umschütteln mazeriert, dann mit 20 g destilliertem Wasser von 0° geschüttelt, hierauf 100 g durch Watte abfiltriert und diese erst mit 50 g, dann mit 25 g ½% iger Salzsäure ausgeschüttelt, die filtrierte saure Flüssigkeit nach Alkalisieren mit Salmiakgeist mit 50, 20, 10 ccm Aether ausgeschüttelt, letzterer in genau tariertem Erlenmeyer-Kolben abdestilliert oder abgedunstet, der Rückstand bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und gewogen.

Zur titrimetrischen Bestimmung wird der Rückstand in einigen Kubikzentimetern absoluten Alkohols gelöst, mit ca. 20 g destilliertem

[1]) Caesar u. Loretz, Geschäftsbericht 1907, S. XCII.

Wasser und einigen Tropfen Hämatoxylinlösung versetzt und mit $^{n}/_{10}$ Säure neutralisiert. Jedes Kubikzentimeter $^{n}/_{10}$ Säure entspricht 0,0303 g Kokain.

Dieses Verfahren baut sich im wesentlichen auf dem de Jong'schen (No. 23) auf. Wie dieses läßt es die Extraktion der Blätter bei 0° vornehmen, den Wasserzusatz hat es aber auf 20 g vermindert. Setzt man überhaupt kein Wasser zum Zusammenballen hinzu, wie es Panchaud vorschreibt, so ist es schwer, von vornherein eine vollständig klare, ätherische Lösung zu erhalten. Das erreicht man, wenn man das Blätterpulver gut absetzen läßt, dann soviel wie möglich des Aethers abgießt, ohne Rücksicht auf etwa geringe Mengen des mitübergehenden Pulvers zu nehmen, und dann den abgegossenen Aether mit 5 ccm Wasser kräftig durchschüttelt. Fromme (l. c.) bemerkt zu der Schwierigkeit, einen klaren Auszug zu bekommen:

Falls der Aetherauszug nicht ganz blank sein sollte, spüle man ihn mit etwas Aether in einen Schütteltrichter und schüttele ihn mit 1 g Wasser kräftig durch. Nachdem sich dieses am Grunde gesammelt hat, lasse man es ablaufen. Ist der Aetherauszug nicht ganz blank, so setzen sich die sauren Ausschüttelungen nur sehr schlecht ab.

Die Resultate nach dieser Methode sind größer als die nach der Vorschrift des Schweizer Arzneibuches (Panchaud) erhaltenen.

Der Umschlag bei der Titration ist, ebenso wie bei der Keller'schen Methode, durch den Zusatz des Alkohols nicht scharf, man beobachtet keinen plötzlichen Farbenwechsel, sondern eine orange, gelbrote Mischfarbe. Bei $^{n}/_{10}$ und $^{n}/_{10}$ Lösungen ist allerdings immer noch ein Umschlag festzustellen, bei $^{n}/_{50}$ und $^{n}/_{100}$ aber nicht mehr.

d) Aether und Chloroform als Extraktionsmittel.

25. Verfahren von E. Schmidt[1]).

15 g feingepulverte, über Aetzkalk getrocknete Cocablätter schüttelt man in einer 250 ccm-Flasche mit 100 g Aether und 50 g Chloroform, setzt 10 ccm 10%ige Natronlauge hinzu und läßt unter häufigem Umschütteln drei Stunden lang stehen. Dann fügt man 15 ccm oder soviel Wasser hinzu, daß sich das Pulver beim kräftigen Umschütteln zusammenballt und die darüber stehende Lösung sich vollkommen klärt. Nach einstündigem Stehen filtriert man 100 g (= 10 g Fol. Coca) der klaren ätherischen Flüssigkeit durch ein trockenes, gut bedecktes Filter in ein Kölbchen und destilliert etwa die Hälfte

[1]) Ausführl. Lehrb. d. pharm. Chem. 1901, S. 1395 u. 1477.

ab. Der Rest, der nicht mehr nach Ammoniak (aus den Blättern) riechen darf, wird in einen Scheidetrichter gebracht und das Kölbchen dreimal mit je 5 ccm Chloroform-Aether (1: 3) nachgespült. Die vereinigten Flüssigkeiten werden im Scheidetrichter mit 40 ccm $^n/_{100}$ Salzsäure ausgeschüttelt. Nach vollständiger Klärung, nötigenfalls nach Zusatz von soviel Aether, daß die wässerige Schicht unten ist, filtriert man diese durch ein kleines, mit Wasser angefeuchtetes Filter in einen 100 ccm-Maßkolben. Die ätherische Schicht schüttelt man noch dreimal mit je 10 ccm Wasser aus, filtriert auch diese Auszüge durch dasselbe Filter, wäscht dieses mit Wasser nach und verdünnt mit Wasser auf 100 ccm. 50 ccm hiervon (= 5 g Fol. Coca) verdünnt man mit 50 ccm Wasser und titriert den Säureüberschuß mit $^n/_{100}$ Kalilauge zurück, unter Benutzung von Jodeosin als Indikator. Jeder Kubikzentimeter der zur Sättigung verbrauchten $^n/_{100}$ Salzsäure entspricht 0,00303 g Kokain.

Da die ausgezogenen Alkaloide nicht gereinigt werden, ist die salzsaure Alkaloidlösung intensiv gelb gefärbt. Infolgedessen ist eine Titration der Lösung mit Jodeosin als Indikator unmöglich. In der unten mitgeteilten Analyse ist die Lösung deshalb durch frisch geglühte und gut ausgewaschene Tierkohle filtriert, wodurch sie klar wurde. Das Resultat ist bedeutend höher als bei anderen Methoden. Zum großen Teil wird dieses dadurch veranlaßt, daß durch das Chloroform Hygrin mit aufgelöst und auch mittitriert wird.

26. Verfahren des Arzneibuches der Vereinigten Staaten von Amerika[1]).

10 g feingepulverte Cocablätter werden in einem Erlenmeyer-Kolben mit 50 ccm einer Mischung von 1 Vol. Chloroform mit 4 Vol. Aether übergossen und gut verschlossen 10 Minuten lang stehen gelassen. Dann fügt man 2 ccm Ammoniak, gemischt mit 3 ccm destilliertem Wasser, hinzu, schüttelt den Kolben innerhalb einer Stunde wiederholt kräftig durch und bringt den Kolbeninhalt so vollständig wie möglich in einen kleinen Perkolator, dessen Hals man vorher mit einem Wattebausch verstopft hat und dessen Ausflußrohr in einen Scheidetrichter reicht, der 6 ccm $^n/_1$ Schwefelsäure und 20 ccm destilliertes Wasser enthält. Wenn die erste Flüssigkeit durch die Watte abgelaufen ist, drückt man das Pulver mit einem Glasstab fest in den Perkolator, spült den Kolben mit 10 ccm der Chloroform-Aethermischung nach, bringt die Reste des Pulvers durch kleine Menge (5 ccm) der Mischung ebenfalls in den Perkolator und setzt die Perkolation mit kleinen Mengen des Gemisches, im ganzen mit 50 ccm, fort. Dann schüttelt man den Scheidetrichter eine Minute kräftig durch, läßt die wässerige Schicht nach dem Absetzen ab und schüttelt die ätherische

[1]) 1905, VIII. Ausgabe, S. 106.

Flüssigkeit noch zweimal mit je 10 ccm der verdünnten Schwefelsäure aus. Zu den vereinigten sauren Lösungen bringt man ein Stückchen rotes Lackmuspapier, macht mit Ammoniak schwach alkalisch und schüttelt nacheinander mit 25, 20 und 15 ccm Aether aus. Den Aether verdampft man auf dem Wasserbade, löst den Rückstand in 3 ccm Aether und verdampft diesen ebenfalls vollständig. Jetzt löst man den Rückstand in 4 ccm $^n/_{10}$ Schwefelsäure, fügt 5 Tropfen Hämatoxylin oder Jodeosin hinzu und titriert den Säureüberschuß mit $^n/_{50}$ Kalilauge zurück. Die Zahl der verbrauchten Kubikzentimeter Lauge durch 5 dividiert und von den angewandten 4 ccm $^n/_{10}$ Schwefelsäure abgezogen, gibt mit 0,03 und 10 multipliziert den Alkaloidgehalt in Prozenten.

Abgesehen von der etwas umständlichen Perkolation ist die Methode gut. Bei der Ausschüttelung der Blätter mit Chloroform und Aether geht durch das Chloroform auch das Hygrin mit in Lösung; wenn aber die schwefelsaure Alkaloidlösung mit Ammoniak und Aether allein ausgeschüttelt wird, so bleibt das Hygrin in der wässerigen Flüssigkeit zurück. Der zur Titration bestimmte Alkaloidrückstand löst sich bei gewöhnlicher Temperatur in der Säure ziemlich langsam, bei höherer Temperatur (ca. 60—80°) bedeutend schneller, dann ist aber die Gefahr vorhanden, daß ein Teil des Kokains verseift wird. Der Umschlag ist, namentlich wenn man noch etwa 20 ccm Wasser und einige Tropfen Hämatoxylinlösung mehr hinzufügt, sehr gut. Mit $^n/_{100}$ Lösung ist der Umschlag jedoch nicht mehr scharf. Die Resultate nach dieser Methode sind etwas niedrig.

Bei der Entscheidung der Frage, welche von den erwähnten Methoden für das Apothekenlaboratorium geeignet ist, welche also möglichst einfach ist, möglichst wenig Zeit und Kosten verursacht, und welche möglichst nur das Kokain bestimmt, müssen zunächst die fehlerhaften Methoden ausgeschaltet werden. Bei den Verfahren von Lossen, Castaing, Gordin, Greshoff, Squibb (1885), Warden, Squibb (1889), Truphème, Albertoni und Guareschi, Bignon, Köhler und van der Marck geht durch die vorgeschriebene Erwärmung der Alkaloidlösungen Kokain verloren, bei denen von Pfeifer und von Léger ist die Reinigung des ersten Auszuges ungenügend und durch die Methoden von E. Schmidt und E. Schmidt-Gaze wird auch Hygrin mitbestimmt. Von den übrigbleibenden Verfahren sind die von Squibb (1887), Lamar, Grandval-Lajoux, Gunn und das des Arzneibuches der Vereinigten Staaten von Amerika durch die Perkolation etwas umständlich,

Tabelle VII.

Coca-Blätter No.	Bestimmungsart	Alkaloidgehalt in Prozenten nach Castaing	Gordin	Greshoff	Warden	Squibb (1889)	Pfeifer	Lamar	Bignon	Köhler	de Jong (1909)	v. d. Marck	Léger	Schmidt u. Gaze	Gunn	Keller	Panchaud	Schweizer Arzneibuch	de Jong (1905)	Fromme	Schmidt	Amerikan. Arzneibuch
I. Ceylon Viehöver	gewichtsanalytisch		0,76	0,68 0,66				0,70		0,71	0,73				0,67	0,74	0,76 0,77		0,75			0,70
	maßanalytisch			0,66				0,69			0,72		1,43 1,06	1,43		0,73	0,75		0,73		1,41	0,69
VI Pape	gewichtsanalytisch	0,25 0,24		0,28 0,29	0,24 0,24	0,22 0,22			0,25 0,24			0,38 0,38			0,38 0,38	0,39 0,40		0,38 0,39		0,41 0,40		
	maßanalytisch		0,29 0,29				0,26						0,36 0,37							0,40 0,40		0,35 0,34
VII Pape	gewichtsanalytisch	0,42 0,42		0,49 0,49	0,42 0,42	0,40 0,40			0,42 0,42			0,65 0,65			0,65 0,66	0,67 0,67		0,65 0,65		0,68 0,68		
	maßanalytisch		0,49 0,50				0,44 0,44						0,62 0,61							0,68 0,67		0,64 0,63
VIII Bierling	gewichtsanalytisch			0,91 0,92							1,18					1,04 1,05	1,08 1,08		0,99 0,97			
	maßanalytisch												0,65 0,69									0,87
IX Bierling	gewichtsanalytisch			1,01 1,01							1,26					1,19 1,18	1,24 1,23		1,05 1,07			
	maßanalytisch												1,16 1,11									1,00
X Bierling	gewichtsanalytisch			0,73 0,74							0,74					0,77 0,77	0,82 0,82		0,70 0,72			
	maßanalytisch												1,04 1,04									0,79
XI Bierling	gewichtsanalytisch			0,68 0,68							0,69					0,74 0,73	0,76 0,75		0,56 0,58			
	maßanalytisch												1,31 1,31									0,79

Bei den Blättern No. VIII—XI sind die gewichtsanalytisch ermittelten Resultate nicht, wie es meist vorgeschrieben ist,

das neue Verfahren de Jong's (1909) ist durch die Extraktion im Soxhlet ebenfalls, wenn auch weniger, umständlich. Am einfachsten sind die Methoden von Keller, Panchaud, de Jong (1905), Fromme und des Schweizer Arzneibuches; sie haben aber den Nachteil, daß beim Filtrieren des ätherischen Auszuges der Blätter etwas Aether verdunstet und dadurch ein zu hoher Prozentgehalt angegeben wird. Diesen Fehler hat de Jong durch die Abkühlung des Aethers vor der Filtration und durch den oben genannten Korrektionsfaktor vermindern wollen, er ließe sich auch noch dadurch verringern, daß man die ätherische Lösung mit Hilfe eines Apparates filtrierte, der jede Verdunstung verhindert. Solche Apparate sind z. B. von Sander[1]) und Deér[2]) angegeben. Bei der Umständlichkeit dieser Maßnahmen aber ist es zweckmäßiger, den Fehler mit in Kauf zu nehmen, ihn jedoch durch schnelles Aufgießen und Bedecken des Trichters möglichst zu verkleinern. Ganz vermeiden läßt er sich nur durch Perkolation oder durch Extraktion im Soxhlet'schen Apparat.

Die Verfahren von Keller, Panchaud, de Jong (1905), Fromme und das des Schweizer Arzneibuches stimmen im Prinzip überein. Die Alkaloide werden durch Ammoniak in Freiheit gesetzt, mit Aether aus den Blättern ausgeschüttelt, aus dem Aether durch Salzsäure ausgezogen, durch Ammoniak wieder in Freiheit gesetzt und aus ätherischer Lösung in feste Form gebracht. Hierbei werden von den Cocaalkaloiden Kokain, Cinnamylkokain, Benzoylpseudotropin und Isatropylkokain bestimmt, nicht bestimmt werden Hygrin und Benzoylecgonin. Dieses löst sich nicht in Aether, jenes wird zwar beim Ausschütteln der Blätter um so mehr in den Aether übergehen, je weniger Wasser zu den Blättern zugesetzt wird, aber beim Ausschütteln der wässerigen, ammoniakalisch gemachten Alkaloidlösung mit Aether geht nur sehr wenig in den Aether über und dieser Teil wird durch das Erwärmen des Alkaloidrückstandes und das Durchsaugen eines Luftstromes entfernt. Da nun in den breitblätterigen bolivianischen und peruvianischen Cocablättern Cinnamylkokain, Benzoylpseudotropin und Isatropylkokain garnicht oder nur in sehr geringer Menge vorkommen, und vor allem Hygrin und Benzoylecgonin das Kokain begleiten, so ist es zweckmäßig, diese Blätter offizinell zu machen;

---

[1]) Sander, Pharm. Ztg. 1902, S. 937.

[2]) Deér, Apoth.-Ztg. 1908, S. 480.

nach den genannten Methoden wird in ihnen allein der Gehalt an Kokain bestimmt. Das neue Verfahren von de Jong (1909), welches an Stelle von Aether Petroläther zur Extraktion benutzt, bestimmt außer Hygrin und Benzoylecgonin auch δ-Isatropylkokain nicht mit.

Wegen der geringen Menge des Hygrins, die bei den Methoden in den Aether übergeht, ist es nötig den Alkaloidrückstand, aus dem der Alkaloidgehalt ermittelt werden soll, längere Zeit zu erwärmen und einen Luftstrom über ihn hinweggehen zu lassen. Ob alle flüchtigen Basen entfernt sind, läßt sich am genauesten feststellen, wenn man das Erwärmen, Abblasen und Trocknen bis zur Gewichtskonstanz wiederholt. Will man die gewichtsanalytische Methode umgehen, so genügt es, wenn man die ersten Operationen zwei- bis dreimal wiederholt, dann eine bestimmte Zeit, etwa zwei Stunden trocknet und darauf den Alkaloidrückstand titriert. Wie aus der Tabelle No. VII zu ersehen ist, stimmen die maßanalytischen Resultate mit den gewichtsanalytischen sehr gut überein. Wenn der Alkaloidrückstand aber nicht einheitlich ist, sondern aus verschiedenen Cocabasen besteht, so ist der Gewichtsanalyse vor der Maßanalyse der Vorzug zu geben, weil es bei den verschiedenen Aequivalentgewichten der Alkaloide und der verschiedenen Zusammensetzung des Rückstandes nicht möglich ist, den richtigen Faktor zu wählen. Groß wird der Unterschied vor allem, wenn noch Hygrin vorhanden ist, da dessen Aequivalentgewicht (105—141) von dem des Kokains (303) und der anderen Basen (245—329) am meisten verschieden ist. Andererseits hat die maßanalytische Bestimmung vor der gewichtsanalytischen das voraus, daß ein Rückstand, der nicht basischer Natur ist, nicht mittitriert wird, während er bei der gewichtsanalytischen mit als Alkaloid zählt. Bei der gewichtsanalytischen Methode wiederum lassen sich mit dem Alkaloidrückstand noch Identitätsreaktionen usw. ausführen, bei der maßanalytischen nicht. Wenn man die Alkaloide, wie es bei den zuletzt genannten Verfahren der Fall ist, gut reinigt und von den flüchtigen Basen befreit, darf man wohl die maßanalytische und gewichtsanalytische Methode als gleich gut nebeneinander setzen.

Als diejenige Methode, welche für das Apothekenlaboratorium am geeignetsten ist, empfiehlt Bierling die von de Jong, sowohl die alte wie die neue, und Pape die von Fromme. Viehöver hat die neue Methode de Jong's und die Panchaud's etwas abgeändert. Die Extraktion der Blätter läßt er in folgender Weise vornehmen:

Verfahren nach de Jong (1909).

10 g lufttrockene, feingepulverte Cocablätter von bekanntem Wassergehalt werden mit 4—5 ccm 30% igem Ammoniak gut gemischt und in einem Soxhlet-Extraktionsapparat 4—5 Stunden lang mit Aether ausgezogen. Nach dieser Zeit läßt man von dem dann ungefärbt abfließenden Aether einige Tropfen auf einem Uhrglase verdunsten, nimmt den Verdunstungsrückstand mit etwas 1% iger Salzsäure auf und setzt einige Tropfen Kaliumquecksilberjodidlösung (Mayer's Reagens) hinzu. Tritt eine Trübung ein, so muß die Extraktion noch fortgesetzt werden.

Verfahren nach Panchaud.

12 g lufttrockene, feingepulverte Cocablätter von bekanntem Wassergehalt werden in einer 200 g-Flasche mit 120 g Aether und 6 ccm 10% igem oder 3—4 ccm 30% igem Ammoniak während einer halben Stunde wiederholt kräftig durchgeschüttelt. Man läßt dann kurze Zeit zum Absetzen ruhig stehen und filtriert darauf soviel als möglich (etwa 100 g = 10 g Fol. Coca) unter Vermeidung jeglichen Verdunstungsverlustes ab.

Für die weitere Verarbeitung des Auszuges schlägt Viehöver in beiden Fällen folgende Form vor:

Die ätherische Alkaloidlösung wird in einem Scheidetrichter nacheinander mit 30, 10, 10 ccm 2% iger Salzsäure sorgfältig ausgeschüttelt und nach dem Ablassen der salzsauren Auszüge mit Kaliumquecksilberjodidlösung in der oben beschriebenen Weise auf Alkaloid geprüft. Tritt eine Trübung ein, so muß die Ausschüttelung mit Salzsäure wiederholt werden. Die salzsauren Auszüge werden, wenn sie nicht klar sind, beim Ablassen durch ein kleines, glattes, gut ausgewaschenes Filter, das mit 2% iger Salzsäure nachgewaschen wird, filtriert und, wenn sie gelb gefärbt sind, einmal mit Aether ausgeschüttelt. Darauf setzt man Ammoniak bis zur deutlich alkalischen Reaktion und soviel Aether (40—50 ccm) hinzu, daß die ammoniakalische Flüssigkeit nach dem Umschütteln farblos oder nicht mehr getrübt erscheint. Die Ausschüttelung wiederholt man noch zweimal mit je 20 ccm Aether und destilliert die klaren, möglichst wasserfreien, ätherischen Lösungen aus einem gewogenen Kolben ab. Der Rückstand wird zweimal mit je 5 ccm Aether, den man unter Durchsaugen eines trockenen Luftstromes fortkochen läßt, übergossen und dann bei 100° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Will man den Alkaloidrückstand titrieren, so kann dieses direkt oder indirekt geschehen. Für die indirekte Bestimmung empfiehlt Viehöver Hämatoxylin und $^{n}/_{10}$ Lösungen oder Jodeosin und $^{n}/_{100}$ Lösungen in folgender Ausführung:

Der Alkaloidrückstand wird in wenig Aether gelöst und mit 5 ccm $^{n}/_{10}$ bezw. 40 ccm $^{n}/_{100}$ Salzsäure versetzt. Der Aether wird durch kurzes Erwärmen verdampft. Der salzsauren Lösung setzt man im ersten Falle 10 Tropfen einer frisch bereiteten, 1% igen Hämatoxylinlösung und 40—50 ccm Wasser, im zweiten nach dem Umgießen in ein passendes Gefäß Aether und 5 Tropfen Jodeosinlösung hinzu und titriert mit $^{n}/_{10}$ bezw. $^{n}/_{100}$ Lauge zurück.

Für die direkte Titration schlägt Viehöver Methylrot als Indikator und $^{n}/_{10}$ oder $^{n}/_{100}$ Lösungen vor.

Man löst den Rückstand in 3—5 ccm absolutem Alkohol, setzt 2 Tropfen einer 0,5% igen Methylrotlösung hinzu und titriert die gelbe Flüssigkeit direkt mit $^{n}/_{10}$ oder $^{n}/_{100}$ Salzsäure bis zur Rotfärbung.

Bei $^{n}/_{100}$ Säure tritt der Umschlag durch 2 Tropfen Säure scharf ein. Der Alkohol stört den Umschlag nicht, wohl aber ist der Umschlag schlecht zu erkennen, wenn eine größere Menge Flüssigkeit, 50 ccm und darüber, vorliegt.

Nach den abgeänderten Verfahren von de Jong und Panchaud sind mehrere Proben Cocablätter sowohl gewichts- wie maßanalytisch untersucht. Die Resultate sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle VIII.

Cocablätter		No. I	No. II	No. III	No IV	No. V
de Jong	gewichtsanalytisch . .	—	—	—	1,07	0,93
	maßanalytisch	—	—	—	1,07	0,91
Panchaud	gewichtsanalytisch . .	0,73	0,98	0,53	1,08	0,93
	maßanalytisch	—	0,97	0,52	1,08	0,91

Die gewichtsanalytischen Resultate stimmen mit den maßanalytischen sehr gut überein. Bei den Blättern No. I ist das nach der abgeänderten Methode Panchaud's erhaltene Resultat etwas kleiner als die übrigen nach guten Methoden bei dieser Blätterprobe erhaltenen Resultate. E. Runne.

Mitteilung aus dem chemischen Laboratorium der Universität Tübingen.

Ueber das in der früher offizinellen Ferriacetatlösung enthaltene basische Ferriacetat.

Von R. F. Weinland.

(Eingegangen den 11. IV. 1910.)

Die Kenntnis der Konstitution der anorganischen Metallsalzhydrate, Metallsäuren, Doppelsalze, Metallammoniakverbindungen etc. ist in den letzten Jahren bedeutend erweitert worden. Dabei hat sich ergeben, daß die früher übliche einfache Formulierung dieser Verbindungen ihre Konstitution in den meisten Fällen nicht wiedergibt. Die Metallatome sind befähigt, sich sowohl mit ganzen Molekülen wie Ammoniak, Wasser, als mit Säureresten zu Komplexen zu verbinden, die in der Lösung der betreffenden Verbindung in Wasser teils als Kationen, teils als Anionen fungieren. Zur Ermittelung der Konstitution einer anorganischen Verbindung muß fürs erste festgestellt werden, in welches Anion und Kation sie in wässeriger Lösung zerfällt.

Von den oben genannten Metallverbindungen sind die sogen. Metallammoniakverbindungen am meisten durchforscht und besonders durch die Arbeiten A. Werner's[1]) in ein System gebracht worden. Bei diesen war Werner imstande, die Gesetzmäßigkeiten im Bau der komplexen Kationen und Anionen aufzufinden. Es hat sich gezeigt, daß bei den Metallammoniakverbindungen das Metallatom unabhängig von seiner Wertigkeit nie mehr als 6 Mol. Ammoniak oder Wasser mit sich vereinigt. Treten Ammoniak- oder Wassermoleküle aus, dann rücken Säurereste oder auch Hydroxylgruppen an ihre Stelle. Immer aber bleibt die Summe der Moleküle Ammoniak und Säurereste = 6. Werner nennt diese Zahl die Koordinations-

[1]) Erste Arbeit in Zeitschrift f. anorg. Chem. **3**, 267, 1893. S. ferner dessen „Neuere Anschauungen auf dem Gebiete der anorganischen Chemie", 2. Aufl., Braunschweig 1909.

zahl. Ich führe zur Veranschaulichung des Gesagten folgende Formeln von Metallammoniakverbindungen an:

$[\overset{III}{Co}\,6\,NH_3]Cl_3$	$[\overset{IV}{Pt}\,6\,NH_3]Cl_4$	$[\overset{II}{Zn}\,6\,NH_3]Cl_2$
Chlorid einer dreisäurigen Base	Chlorid einer viersäurigen Base	Chlorid einer zweisäurigen Base
$\left[\begin{matrix}\overset{III}{Co}\,5\,NH_3\\ Cl\end{matrix}\right]Cl_2$	$\left[\begin{matrix}\overset{III}{Co}\,4\,NH_3\\ 2\,Cl\end{matrix}\right]Cl$	$\left[\begin{matrix}\overset{III}{Co}\,3\,NH_3\\ 3\,NO_2\end{matrix}\right]$
Chlorid einer zweisäurigen Base	Chlorid einer einsäurigen Base	Ist weder Salz, noch Base, noch Säure

$$\left[\begin{matrix}\overset{III}{Co}\,2\,NH_3\\ 4\,NO_2\end{matrix}\right]H \qquad\qquad \overset{III}{[Co\,6\,NO_2]}H_3$$

Einbasische Säure — Dreibasische Säure

Die in den eckigen Klammern stehenden Metallkomplexe bilden in der wässerigen Lösung das Kation oder das Anion der betreffenden Verbindung, mit Ausnahme der dritten Verbindung der zweiten Reihe, welche in wässeriger Lösung nicht ionisiert ist[1]). Die in die Klammern geschriebenen Säurereste sind in wässeriger Lösung durch die betreffenden Reagentien nicht ohne weiteres nachweisbar.

Werden in den Metallammoniakverbindungen die Ammoniakmoleküle durch Wasser ersetzt, so ändert sich der Charakter der Verbindungen im wesentlichen nicht, es können einzelne, seltener alle Ammoniakmoleküle durch Wasser vertreten werden, wie folgende Formeln zeigen:

$\overset{III}{[Co\,6\,NH_3]}Cl_3$, Hexamminkobaltchlorid (Luteokobaltchlorid),

$\left[\begin{matrix}\overset{III}{Co}\,5\,NH_3\\ 1\,H_2O\end{matrix}\right]Cl_3$, Aquopentamminkobaltchlorid (Roseokobaltchlorid),

$\left[\begin{matrix}\overset{III}{Co}\,4\,NH_3\\ 2\,H_2O\end{matrix}\right]Cl_3$, Diaquotetramminkobaltchlorid,

$\left[\begin{matrix}\overset{III}{Cr}\,3\,NH_3\\ 3\,H_2O\end{matrix}\right]Cl_3$, Triaquotriamminkobaltchlorid,

$\left[\begin{matrix}\overset{III}{Cr}\,2\,NH_3\\ 4\,H_2O\end{matrix}\right]Cl_3$, Tetraquodiamminchromchlorid,

$\overset{III}{[Co\,6\,H_2O]}Cl_3$, Hexaquochromichlorid, grauviolettes Chromchloridhydrat.

---

[1]) Die wässerige Lösung dieser Verbindung leitet den elektrischen Strom so gut wie nicht; die Verbindung wirkt auf Jodkalium in schwach mineralsaurer Lösung nicht ein.

Werner sieht nun die bekannten zahlreichen Metallsalzhydrate als Metallammoniakverbindungen an, in denen das Ammoniak durch Wasser ersetzt ist. Der Feststellung der Anzahl Wassermoleküle, die zu einem Kation oder Anion zu rechnen sind, steht aber die meist viel geringere Beständigkeit der Metallwasserkomplexe im Vergleich mit den Metallammoniakkomplexen im Wege. Es ist bis jetzt fast nur[1]) bei den Chromisalzhydraten möglich gewesen, auf präparativem Wege und nach dem Verhalten der Säurereste gegen Reagentien und nach der Art der Verflüchtigung des Wassers die zum Metallkomplex gehörenden Wassermoleküle und eventuell auch Säurereste zu ermitteln. Man kennt z. B. vier isomere Chromchloridsulfate: $CrClSO_4 . x H_2O$, welche sich folgendermaßen unterscheiden:

1. $\left[Cr\,6\,H_2O\right]^{Cl}_{SO_4} + 2\,H_2O$, Hexaquochromisulfatchlorid[2]). Dieses Salz ist violett; in seiner wässerigen, mit Salpetersäure angesäuerten Lösung wird sowohl das Chlor als die Schwefelsäure durch Silbernitrat, bezw. Baryumchlorid sogleich vollständig gefällt. Ihm liegt die dreisäurige Hexaquochromibase zugrunde: $[Cr\,6\,H_2O]\,(OH)_3$.

2. $\left[Cr\,{}^{5\,H_2O}_{Cl}\right]SO_4 + 3\,H_2O$, Chloropentaquochromisulfat[3]). In der wässerigen Lösung dieses grünen Salzes wird nach dem Ansäuern mit Salpetersäure durch Silbernitrat zunächst keine Trübung hervorgerufen, erst beim Kochen tritt eine Fällung von Chlorsilber ein. Dagegen wird die Schwefelsäure durch Chlorbaryum sogleich gefällt. Dem Salze liegt die zweisäurige Base:

$$\left[Cr\,{}^{5\,H_2O}_{Cl}\right](OH)_2$$

zugrunde.

Die bei diesem und dem vorhergehenden Salze außerhalb des Komplexes geschriebenen Wassermoleküle verlieren die Salze im Vakuum über Schwefelsäure. Die innerhalb des Komplexes stehenden dagegen nicht.

---

[1]) Einige andere Fälle s. unten.

[2]) Weinland und Krebs, Z. anorg. Chem. **48**, 251, 1906.

[3]) Récoura, Bull. Soc. Chim. **27**, 1156, 1902; Weinland und Schumann, Ber. Deutsch. Chem. Ges. **40**, 3091, 1907.

3. $\left[\mathrm{Cr}\begin{matrix}5\,\mathrm{H_2O}\\ \mathrm{SO_4}\end{matrix}\right]\mathrm{Cl}$, Sulfatopentaquochromichlorid[1]). In diesem grünen Salze wird zwar das Chlor, nicht aber die Schwefelsäure sogleich durch die betreffenden Reagentien gefällt. Ihm liegt die einsäurige Base:

$$\left[\mathrm{Cr}\begin{matrix}5\,\mathrm{H_2O}\\ \mathrm{SO_4}\end{matrix}\right]\mathrm{OH}$$

zugrunde.

4. $\left[\mathrm{Cr}\begin{matrix}4\,\mathrm{H_2O}\\ 2\,\mathrm{Cl}\end{matrix}\right](\mathrm{SO_4})_2\,[\mathrm{Cr}\,6\,\mathrm{H_2O}] + 2\,\mathrm{H_2O}$, Dichlorotetraquochromi-Hexaquochromisulfat[2]). Nur die Schwefelsäure wird bei diesem Salz direkt gefällt. Ihm liegen gleichzeitig zwei Basen, die Hexaquochrombase und die Dichlorotetraquochrombase zugrunde.

Bei den anderen Metallsalzhydraten gelingt aber der beim Chrom realisierbare Nachweis der Metallwasser- und Metallwassersäurerestkomplexe meistens nicht. Ich erwähne von den wenigen Fällen, bei denen dies möglich war, die folgenden:

Für das gewöhnliche Natriumstannat, $\mathrm{SnO_3Na_2.3\,H_2O}$, haben Bellucci und Parravano[3]) nachgewiesen, daß die drei Wassermoleküle zum Anion gehören, und daß das Salz

$$[\mathrm{Sn(OH)_6}]\mathrm{Na_2}$$

zu formulieren ist; es ist ein Natriumchlorostannat,

$$[\mathrm{SnCl_6}]\mathrm{Na_2},$$

dessen Chloratome durch Hydroxylgruppen ersetzt sind.

In einigen Fällen kann durch Feststellung des Anions auch die Zusammensetzung des Kations geklärt werden. Zum Beispiel kennt man eine früher als Doppelsalz bezeichnete Verbindung der Zusammensetzung:

$$\mathrm{PtCl_4.FeCl_3.10{,}5\,H_2O}[4]).$$

Fügt man zur wässerigen Lösung dieses Salzes Ammoniumchlorid, so scheidet sich sogleich Ammoniumplatinchlorid aus. Hieraus geht hervor, daß in dem Salze das Anion der Platinchloridchlorwasserstoffsäure, nämlich $\mathrm{PtCl_6}$, enthalten ist. Hierdurch ist die Funktion von sechs der sieben Chloratome, die die Verbindung

---

[1]) Weinland und Schumann, Z. anorg. Chem. **58**, 176, 1908.

[2]) Werner und Huber, Ber. Deutsch. Chem. Ges. **39**, 329, 1906.

[3]) Zeitschr. anorg. Chem. **45**, 142, 1905.

[4]) Nilson, Ber. Deutsch. Chem. Ges. **9**, 1058, 1876.

enthält, geklärt. Das siebente aber kann sich nur am Eisenatom befinden. Dieses bildet mit dem Chloratom und Wasser zusammen ein komplexes Kation. Der Säure und der Base dieses Salzes kommen daher folgende Formeln zu:

$$[PtCl_6]H_2, \quad \left[Fe<\begin{matrix}Cl\\ xH_2O\end{matrix}\right](OH)_2.$$

Die Anzahl der Wassermoleküle, welche zum Kation gehören, ist aber bis jetzt nicht feststellbar.

Andererseits bildet das Eisenchlorid mit Antimonpentachlorid eine Verbindung der Formel:

$$SbCl_5.FeCl_3.8\,H_2O^1).$$

Aus der wässerigen, mit Salpetersäure versetzten Lösung dieser Verbindung werden durch Silbernitrat sogleich nur $2\frac{1}{3}$ Atome Chlor gefällt[2]). Hiernach müssen sich 6 Chloratome in einem Komplex befinden. Andererseits war die Säure

$$SbCl_6H.4{,}5\,H_2O^2)$$

dargestellt, und es war konstatiert worden, daß in ihrer wässerigen, mit Salpetersäure angesäuerten Lösung durch Silbernitrat sogleich nur $\frac{1}{2}$ Atom Chlor niedergeschlagen wird. Das Anion des Salzes ist hiernach zweifellos $SbCl_6$ und die noch vorhandenen 2 Chloratome müssen mit dem Eisen verbunden sein. Dieses bildet daher mit 2 Chloratomen und einer noch unbekannten Anzahl Wassermoleküle das Kation. Die Verbindung ist als das Hexachloroantimoniat der Base

$$\left[Fe\begin{matrix}Cl_2\\ xH_2O\end{matrix}\right]OH$$

anzusehen.

Aus dem Vorstehenden ergibt sich, daß das Eisenatom mit Säureresten und Wassermolekülen verschiedenwertige Kationen zu bilden im stande ist. Hierzu kommt seine Fähigkeit, mit Säureresten auch zu Anionen, z. B. $Fe(CN)_6$, $Fe(CNS)_6$, zusammentreten zu können, und es zeigt sich die große Mannigfaltigkeit in dem Vermögen eines Metallatoms, komplexe Kationen und Anionen zu bilden.

---

[1]) Weinland und Feige, Ber. Deutsch. Chem. Ges. **36**, 244, 1903.

[2]) Weinland und H. Schmid, Z. anorg. Chem. **44**, 37, 1905.

Es sei hier bemerkt, daß es noch unbekannt ist, welche Komplexe das Eisenchlorid in wässeriger Lösung bildet.

In den oben erwähnten Komplexen wasserhaltiger Kationen der Chromsalze waren zwar die Säurereste nicht sogleich durch das betreffende Reagens fällbar, aber die Komplexe waren doch so wenig fest, daß z. B. Ammoniak aus den Salzen sogleich Chromihydroxyd niederschlug. In den letzten Jahren sind aber säureresthaltige, ammoniakfreie, Komplexe des Chroms, die als Kationen fungieren, aufgefunden worden[1]), die so beständig sind, daß sie durch Ammoniak erst beim Kochen zersetzt werden.

Es ist dies das Kation der dreisäurigen Hexaacetatotrichrombase:

$$[Cr_3(CH_3COO)_6](OH)_3.$$

Das ziemlich kompliziert zusammengesetzte Kation dieser Base zeigt große Beständigkeit. Man kann im Anion alle möglichen Säurereste unterbringen[2]). Die Base tritt mit Vorliebe einsäurig auf. Sie und ihre Salze sind grün. Die Base selbst ist in wässeriger Lösung durch Einwirkung von Silberoxyd auf das Chlorid darstellbar; diese Lösung reagiert alkalisch. Die Base und ihre Salze bilden sich leicht. So fanden wir beim Erwärmen von Eisessig mit Chromsäure Chromate derselben. Hierbei wird ein Teil der Chromsäure zu dreiwertigem Chrom reduziert und dieses verbindet sich sogleich mit den Essigsäureresten zum Kation der Base. In diesem Falle erhält man Chromate derselben. Das primäre Chlorid erhält man nach Werner durch Erhitzen der berechneten Mengen Chromihydroxyd, Essigsäure und Salzsäure. A. Werner hat ferner noch konstatiert, daß auch die Ameisensäure und andere Fettsäuren bis zur Nonylsäure zur Bildung dieser Chrombase befähigt sind.

Im Verein mit E. Gußmann[3]) habe ich dann die analoge Hexaacetatotriferribase in einer Lösung von Ferrihydroxyd in überschüssigem Eisessig nachgewiesen, und zwar isolierten wir zunächst das tief dunkelrote Bichromatacetat der Base:

---

[1]) von Weinland und Fiederer, Ber. Deutsch. Chem. Ges. 41, 3236, 1908 und kurz darauf von A. Werner, ebenda 41, 3447.

[2]) Weinland und Dinkelacker, Ber. Deutsch. Chem. Ges. 42, 2997, 1909.

[3]) Ebenda 42, 3881, 1909; Z. anorg. Chem. 66, 157, 1910.

$$\left[Fe_3 \begin{matrix}(CH_3COO)_6\\(OH_2)_2\end{matrix}\right] \begin{matrix}Cr_2O_7\text{[1]}\\CH_3COO.\end{matrix}$$

Später haben wir dann das Monoacetat (I), das Biacetat (II), das Nitrat[2]) (III), das sehr charakteristische, orangerote Chloroplatinat (IV) und das Chlorostannat (IV) der Base dargestellt:

$$\underset{I}{\left[Fe_3 \begin{matrix}(CH_3COO)_6\\(OH)_2\end{matrix}\right]} CH_3COO + 1\,H_2O;\ \underset{III}{NO_3} + 4\,H_2O;$$

$$^1/_2\,\underset{IV}{Pt(Sn)Cl_6} + 5\,H_2O;\ \underset{II}{\left[Fe_3 \begin{matrix}(CH_3COO)_6\\OH\end{matrix}\right]} (CH_3COO)_2.$$

Als sehr geeignetes Ausgangsmaterial für die Darstellung anderer Salze fanden wir neuerdings das Acetat, welches aus den konzentrierten, tiefroten Lösungen von 1 Mol. Eisenchlorid und 3 Mol. Natriumacetat in großen, tiefroten Krystallen sich ausscheidet:

$$\left[Fe_3 \begin{matrix}(CH_3COO)_6\\(OH)_2\end{matrix}\right] CH_3COO +$$
$$\left[Fe_3 \begin{matrix}(CH_3COO)_6\\OH\end{matrix}\right] (CH_3COO)_2 + 3\,H_2O.$$

Schließlich konstatierten wir, daß Acetate der Base sich in allen roten Ferriacetatlösungen befinden, seien sie durch Umsetzung eines Eisensalzes mit einem Alkaliacetat oder durch Lösen von Ferrihydroxyd in Essigsäure dargestellt. Im letzteren Falle enthalten die Lösungen jeder Art (normale, basische, saure) die Base.

Wir haben die früher offizinelle Ferriacetatlösung nach der Angabe des D. A.-B. III dargestellt und zur Lösung Natriumplatinchlorid in geringem Ueberschuß hinzugefügt. Nach kurzer Zeit schied sich das orangerote Chloroplatinat aus.

---

[1]) Man kann sich vorstellen, daß in dem Acetat $Fe_3(CH_3COO)_9$ 6 Essigsäurereste stets mit den 3 Eisenatomen vereinigt bleiben, 3 dagegen durch andere Säurereste bezw. durch Hydroxylgruppen ersetzt werden können.

[2]) Dieses Nitrat und auch das Chlorid vermögen nun ihrerseits mit Ferrinitrat bezw. Ferrichlorid Doppelsalze zu bilden. Zu diesen Körpern gehören die von Scheurer-Kestner (Ann. Chim. Phys. [3], **63**, 422, 1864) erhaltenen und in E. Schmidt, Lehrbuch d. Pharmaz. Chem. 4. Aufl., II., 389 angeführten Ferriacetatnitrate und Ferriacetatchloride.

Analyse:

0,2900 g Subst.: 0,0341 g Pt.
0,2340 g Subst.: 16,7 ccm $^1/_{20}$ n.-$S_2O_3Na_2$.
0,3035 g Subst.: 10,6 ccm $^1/_5$ n.-NaOH (Essigsäurebestimmung).

$$\left[Fe_3 \begin{matrix}(CH_3COO)_6\\(OH_2)\end{matrix}\right]^1/_2\, PtCl_6 + 5\,H_2O.$$

Berechnet: Pt 11,47; Fe 19,73; CH_3COO 41,67.
Gefunden: Pt 11,76; Fe 19,93; CH_3COO 41,30.

Aus den vom D. A.-B. III vorgeschriebenen Mengen Eisenchloridlösung und Essigsäure geht hervor, daß in der Ferriacetatlösung auf 1 Mol. Ferrihydroxyd 2,23 Mol. Essigsäure kommen oder auf 3 Atome Eisen 6,7 Essigsäurereste. Hiernach wird man in der Lösung vorwiegend das Monoacetat der Base, welches 7 Essigsäurereste auf 3 Atome Eisen verlangt, neben kleinen Mengen eines basischeren Acetates, anzunehmen haben:

$$\left[Fe_3 \begin{matrix}(CH_3COO)_6\\(OH)_2\end{matrix}\right]CH_3COO,$$

und seine Bildung ist zu formulieren:

$$3\,Fe(OH)_3 + 7\,CH_3COOH = \left[Fe_3 \begin{matrix}(CH_3COO)_6\\(OH)_2\end{matrix}\right] CH_3COO + 7\,H_2O.$$

Diese Base liegt daher auch der bekannten Essigsäurereaktion mit Eisenchlorid zugrunde, und es ist unzutreffend, diese Reaktion, wie es bisher geschah, auf die Bildung von undissoziiertem tertiärem Ferriacetat zurückzuführen. Die Reaktion muß vielmehr wie folgt formuliert werden:

$$3\,FeCl_3 + 9\,CH_3COONa + H_2O =$$
$$\left[Fe_3 \begin{matrix}(CH_3COO)_6\\(OH)_2\end{matrix}\right]CH_3COO + 9\,NaCl + 2\,CH_3COOH.$$

Ein Triacetat der Base konnten wir nicht rein darstellen, sondern nur mit Biacetat gemengt, und zwar durch Eindampfen von Monoacetat mit viel Eisessig auf dem Wasserbade.

Die Angabe von E. Mayer[1]), der aus einer Lösung von Ferriacetat ($Fe(OH)_3$: $CH_3COOH = 1:3$) bei 0° im Vakuum ein tertiäres Acetat der Formel $Fe(CH_3COO)_3 + 2\,H_2O$ in schönen Krystallen[2]) erhalten haben wollte, konnten wir nicht bestätigen. Wir fanden hierbei stets das Monoacetat der Hexaacetatotriferribase.

Alle irgendwie von uns dargestellten krystallisierten Ferriacetate erwiesen sich als Acetate der Hexaacetatotriferribase.

---

[1]) Vierteljahresschrift f. praktische Pharm. 6, 182, 1857.

[2]) Einzige frühere Angabe der Darstellung eines krystallisierten Ferriacetates.

Ueber den näheren Bau des komplexen Kations lassen sich vorerst keine Angaben machen. Man muß sich damit begnügen, zu konstatieren, was Kation und Anion der Salze ist.

Es ist noch zu bemerken, daß Ammoniak aus der wässerigen Lösung der Salze der Ferriacetatobase sogleich Ferrihydroxyd fällt, dieser Komplex ist lange nicht so beständig, wie der analoge des Chroms. Schwefelammon färbt die verdünnte wässerige Lösung eines der Acetate tief dunkelgrün infolge Bildung von kolloidalem Ferrosulfid; sind Neutralsalze zugegen, so scheidet sich das Ferrosulfid ab.

Aus alledem ist ersichtlich, wie kompliziert schon einfache Metallsalze gebaut sein können.

Tübingen, den 9. April 1910.

Die kurzzeitige Injektionsmethode der physiologischen Digitalis- und Strophanthusprüfung.

Von Dr. med. C. Focke in Düsseldorf.

(Eingegangen den 13. V. 1910.)

Vor einigen Monaten ist in dieser Zeitschrift (1909, Heft 7) der Abdruck eines Aufsatzes von mir erschienen, der sich hauptsächlich über den allgemeinen Wert einer physiologischen Herzmittelprüfung für die Praxis und für die Forschung äußerte. Daraufhin bin ich mehrfach darum angegangen worden, die Technik der Methode einmal mit allen Einzelheiten zu beschreiben. Der Wunsch ist berechtigt. Denn seit ich im Jahre 1903 über die Methode zuerst berichtet hatte, nach der dann in Deutschland die meisten Digitalisblätter nebst galenischen Digitalis- und Strophanthuspräparaten, die als titrierte gebraucht werden, zur allgemeinen Zufriedenheit „eingestellt" worden sind, hat die Methode selbst manche Verbesserungen erfahren; und diese sind so, wie die Fragen in den Fachblättern auftraten, an zerstreuten Stellen veröffentlicht worden. Hierdurch ist die Uebersichtlichkeit verloren gegangen. Es soll also im folgenden die praktische Ausführung der Methode mit möglichster Genauigkeit und Vollständigkeit dargelegt werden, wobei auch mehrere Einzelheiten neu eingefügt werden können, zu deren Erörterung sich bisher keine Gelegenheit geboten hatte.

I. Die Tiere.

In anderen Weltteilen gibt es Froscharten (z. B. in Nordamerika den Ochsenfrosch, Rana pipiens), die für den vorliegenden Zweck ebenso geeignet sind wie der braune Landfrosch; in Deutschland kommt aber nur der letztere (R. temporaria seu muta) in Betracht. Zur Untersuchung sollen die Tiere nicht vor dem dritten Tage ihrer Gefangenschaft kommen. Andererseits sollen sie im Sommer nicht länger als 2—3 Wochen vorher gefangen sein, während gegen Ende des September gefangene bei geeigneter Aufbewahrung während des ganzen Winters brauchbar sind. Jede Sendung kommt in den Keller, und zwar in einen Zinkblechkasten, dessen eine Seite etwas erhöht steht, so daß die halbe Bodenfläche nur eben mit Wasser bedeckt ist. Der Keller soll im Sommer nicht zu warm, im Winter nicht zu kalt werden. Eine reichliche Spülung mit frischem Wasser lasse ich anfangs täglich, später alle zwei Tage folgen. (Andere benutzen Behälter mit durchlässigen Böden, die beständig von Wasser durchrieselt werden). Vom Mai bis Oktober sind beide Geschlechter gleich brauchbar; aber schon im November fangen die Weibchen durch Volumszunahme ihrer Generationsorgane an, ungeeignet zu werden, weshalb im Winterhalbjahr nur Männchen zu verwenden sind. Was das Gewicht betrifft, so habe ich Tiere unter 18 g möglichst vermieden. Solche, die über 35 g wiegen, haben mir eine Zeitlang oft zu schwache Reaktionen ergeben. Auffallenderweise habe ich im letzten Winter, als ich wegen Mangels an Tieren genötigt war, auch solche bis zu 40 g und etwas darüber zu benutzen, über schlechte Reaktionen kaum zu klagen gehabt. Die schweren Tiere werden also neben den anderen zuzulassen sein mit dem Vorbehalt, daß sie bei ausnahmsweise schwacher Reaktion von der Berechnung ausgeschaltet werden.

2. Die Herstellung der zu prüfenden Lösungen.

a) Das Blätterinfus. Wenn man nicht sicher weiß, daß das Blätterpulver scharf getrocknet war, so wird es zuerst bei 60—80° C. mäßig ausgebreitet eine halbe Stunde lang nachgetrocknet. Darauf gebe ich 2 g in einen kleinen Porzellan-Salbentopf, der in ein größeres Gefäß gestellt wird. In letzteres gieße ich so viel kochendes Wasser, daß es bis zur halben Höhe des Porzellantöpfchens reicht. Dann werden in einem weiten Reagenzglas knapp 24 ccm Wasser mit einem Zusatz von 8 Tropfen einer 5%igen wässerigen Natr. carbonicum-Lösung gekocht und dieses schwach alkalische Wasser kochend auf das Pulver geschüttet.

Ich rühre mit einem Glasstab schnell einige Male um, so daß alle Klümpchen verschwinden, lege den Deckel fest auf und lasse 30 Min. ziehen. Nunmehr wird durch ein Läppchen von altem feinen Taschentuchleinen in ein Reagenzrohr filtriert, wobei das Läppchen möglichst kräftig ausgepreßt wird. Man erhält fast 20 ccm Filtrat; bis zu diesem Quantum, das am Reagenzglase markiert ist, wird mit Wasser durch eine Pipette nachgefüllt, so daß stets ein 10%iges Infus entsteht. Das Filtrat ist immer sehr trübe; das stört die Untersuchung nicht. Sollte die Trübung einmal gar zu erheblich aussehen, so darf das fertige Infus noch durch ein zweites Läppchen gepreßt werden; aber dann wird natürlich nicht nochmals bis zu 20 ccm ergänzt. Keinenfalls darf durch Fließpapier nachfiltriert werden! Ich habe im vorigen Jahre bei einer Serie von vier Blätterproben darüber Vergleiche angestellt. Es scheint, daß ein wechselnder Teil der kolloidalen Substanzen durch gutes Fließpapier zurückgehalten wird; denn die Werte der so filtrierten Infuse waren immer merklich, meistens um etwa ein Drittel niedriger als die der nichtfiltrierten. Das Infus wird vor Sonnenlicht geschützt gehalten und spätestens einige Stunden nach der Herstellung untersucht.

Wenn die ersten zwei Versuche (siehe Abschnitt 9) ergeben, daß die Probe ausnahmsweise vermutlich einen Wert unter 3,5 hat, so werden 15 ccm des Infuses in einem Schälchen, das in einem leise kochenden Wasserbade steht, unter großer Vorsicht auf 10 ccm eingedunstet. Die von diesem 15%igen Infuse gegebenen Dosen werden dann natürlich auf die des 10%igen umgerechnet. Bei diesem schwachen Eindunsten geht, Kontrollversuchen zufolge, nichts von der Wirkung verloren[1]). Bei Proben mit V unter 2,5, die aber aus frischer Ernte kaum vorkommen, wird ein 20%iges Infus neu hergestellt.

b) Digitalysat und Tinct. Digitalis. Vom Digitalysat werden 20 ccm in eine kleine Porzellanschale gegeben und diese in das kalte Wasserbad gesetzt. Sofort, wenn das Wasser kocht, wird die Heizflamme entfernt. Dann läßt man das Wasserbad mit der Schale 15 oder 20 Minuten bis zur lauwarmen Temperatur sich abkühlen. Darauf wird das Digitalysat, daß dabei nur wenige Kubikzentimeter verloren hat, in einem Reagenzglas mit Wasserzusatz wieder auf 20 ccm gebracht. Diese besonders

[1]) Konzentriert man stärker, auf mehr als 30%, so stellen sich zunehmende Verluste ein. Daher sind die 100%igen Dekokte und Fluidextrakte der Digitalis für die Praxis unzweckmäßig.

schonende Methode, den verhältnismäßig geringen Alkoholgehalt abzudunsten, hat sich mir zur Erzielung guter Resultate sehr bewährt.

Die Tinktur muß wegen ihres viel höheren Alkoholgehaltes bis auf knapp ein Drittel ihres Volumens abgedunstet und dann ebenfalls zur ursprünglichen Menge mit Wasser ergänzt werden, wobei die Niederschläge mit aufzunehmen sind.

c) Andere flüssige Digitalispräparate, die durch einen alkoholischen oder alkoholähnlichen Zusatz (z. B. Chloreton beim Digitalone) haltbar gemacht sind, werden vorbehandelt je nach der Stärke des Zusatzes wie Digitalysat oder Tinktur. — Verdankt aber ein Präparat seine Haltbarkeit dem Glyzerin (z. B. 25% beim Digalen), so kann dieses nicht entfernt werden und hemmt die Resorption in so hohem Grade, daß eine vergleichende Wertfeststellung unsicher oder ganz unmöglich wird.

d) Trockene Präparate der Digitalisgruppe werden zur Prüfung zuerst in demjenigen Stärkeverhältnis wässerig gelöst, das vermutlich ihrem Vorhandensein im 10%igen Aufguß der Mutterdroge entspricht; bei der Prüfung wird die Lösung nach Bedarf konzentrierter genommen. Ist das Pulver nur (oder fast nur) alkohollöslich, so wird zuerst eine starke alkoholische Lösung hergestellt, dann diese allmählich und unter langsamem Rühren, damit das Gelöste nicht ausfällt, mit Wasser bis zur gewünschten Verdünnung gemischt. Mehr als 10% Alkohol sollte darin nicht verbleiben.

e) Bei der Tinct. Strophanthi ist eine Entfernung des Alkohols nicht nötig; an deren Stelle tritt die Wasserverdünnung, auf deren Grad viel ankommt. Wenn man mit der normalen Tinct. Strophanthi (Kombé) den Valor 100 erzielen will, so muß 1 ccm der Tinktur mit 19 ccm Wasser vermischt werden[1]).

An dieser Stelle muß ich gleich darauf aufmerksam machen, daß die Maßregeln zur Herstellung der Lösungen hauptsächlich dazu dienen, gleichartige Präparate, z. B. Folia Digit. No. 1, 2, 3 usw., untereinander vergleichbar zu machen; das am Frosch gefundene Wertverhältnis $v_1 : v_2 : v_3$ etc. gilt dann auch für den Menschen. Aber das bei verschiedenartigen Präparaten, z. B. bei Folia Digit. titr. und einem sogen. Digitalisreinpräparat, am Frosch gefundene Wertverhältnis kann niemals auf den Menschen übertragen werden[2]).

[1]) Vergl. Zeitschr. f. ärztl. Fortb. 1909, S. 14, Anm. 3, und in dem unten folgenden Abschnitt 9 den letzten Absatz.

[2]) Vergl. Focke, Zwei Digitalisfragen aus der Praxis, Med. Klinik 1909, No. 27.

3. Normalwert und Testpräparat.

Wenn für die Apotheken der Normalwert einer Arzneidroge festgesetzt werden soll, so muß er den Ernteerträgen, und zwar vor allem denen eines schlechten Jahres angepaßt werden. Denn es kommt auf die Erzielung eines beständig gleichen Wertes an; und das Beste, was während eines schlechten Jahres noch in genügender Menge erreicht werden kann, ist stets erreichbar.

Unter den 7 Jahren 1903—1909, in denen ich durch eigene Untersuchungen einen Ueberblick über den vermutlich größeren Teil der deutschen Digitalisernte erhalten habe, war 1904 ein außergewöhnlich gutes Jahr; dagegen waren die drei letzten die schlechtesten. Da nun auch in diesen Jahren etwa die Hälfte des allein von der Firma Caesar & Loretz bearbeiteten Quantums zur Deckung des Bedarfs aller deutschen Apotheken ausreichend gewesen wäre, so konnte der Durchschnittswert der oberen Hälfte des in einem schlechten Jahre bei uns geernteten Quantums als immer erreichbar, d. h. als Normalwert betrachtet werden. Er ließ sich zu $V = 4{,}5$ feststellen. Dieser Wert wurde daher im Jahre 1908 von Caesar & Loretz als Normalwert angenommen[1]). Er konnte auch in dem abnorm ungünstigen Jahre 1909 noch gut erreicht werden. Also ist fortan der Inhalt eines jeden Glases „Folia Digit. titrata", wie es mit seinem Originalverschluß aus jeder Apotheke bezogen werden kann, auch als Testpräparat zu betrachten. Die Gläser mit diesem mittelfeinen Blätterpulver tragen die weitere Bezeichnung $V = 4{,}0$, um eine Abrundung und unterste Grenzzahl zu geben.

Ein solches Testpräparat ist für die Untersuchungen unbedingt erforderlich, um während der kühleren Jahreszeit daran für die weiteren Prüfungen das Temperaturoptimum feststellen zu können (siehe Abschnitt 7); aber auch während der Sommermonate sind kontrollierende Vergleiche nicht zu entbehren. Das Blätterpulver behält jahrelang seinen Wirkungswert; der Inhalt des ältesten von mir fortlaufend kontrollierten Glases aus 1903 mit $V = 4{,}3$ hat dieselbe Stärke auch jetzt nach sieben Jahren noch gezeigt. Wenn das Glas immer gleich wieder gut verkorkt wird, so kann der Inhalt wegen dieser Haltbarkeit ganz verbraucht werden, ohne daß eine ungleichmäßige Wirkung zu befürchten wäre. Nur von der Zeit an, wo das Glas etwa halb leer ist, so daß ein bequemes Durchschütteln des Inhalts möglich ist, soll letzteres

[1]) Vergl. Münch. med. Wochenschr. 1909, No. 13, S. 661.

vor der Entnahme geschehen; außerdem nehme ich dann die Probe mit einem Löffel möglichst vom Boden des Glases. Denn die Pulverteilchen können nicht gleich groß sein, und die feinsten sickern nach unten durch, weshalb bei beständigem Verbrauch von oben her aus dem Rest eine stärkere Wirkung entstehen würde[1]). Dem wird durch obige Maßregel vorgebeugt, die übrigens auch für die Dispensation in der Apotheke zweckmäßig erscheint. Deshalb sind hier auch kleine Gläser (von etwa 50 g), in die der Apotheker ja selbst abfüllen kann, empfehlenswerter als große.

4. Der Untersuchungsraum nebst Instrumentarium.

Wegen des erheblichen Einflusses, den die Temperatur auf den Reaktionsablauf ausübt, halte ich es für erwünscht, daß im Sommer der Untersuchungsraum vor der stärksten Sonneneinwirkung geschützt liegt. Während der kühleren Jahreszeit muß es möglich sein, daß darin eine gleichmäßige Wärme innegehalten und das Einströmen kalter Luft vermieden wird. Der Untersuchungstisch befinde sich etwas entfernt vom Fenster und von der Heizung.

Auf dem Tisch steht ein Blechkasten, in den man warmes Wasser gießen kann und der durch Zugießen oder durch eine automatische Vorrichtung auf der bestimmten Temperatur gehalten werden kann.

Der Kasten, den ich früher im „Arch. d. Pharm." 245, S. 650, beschrieben hatte, hat sich als zu kurz erwiesen; er ist auch unnötig hoch. Ich habe einen zweiten etwas kleineren hinzugenommen. Besser ist es, nur einen niedrigen längeren zu benutzen.

Dieser Kasten hat am besten etwa 28 : 55 cm Grundfläche und 12 cm Höhe. Auf den Kasten werden die dünnen und etwa 10 : 27 messenden Untersuchungsbrettchen gelegt nebst dem halb so breiten, aber sonst ganz gleichartigen Thermometerbrettchen. Auf letzterem ist dauernd ein gutes Thermometer so befestigt, daß der Quecksilberbehälter dem Brettchen flach aufliegt; zum Abschluß gegen die Außenluft ist das untere Thermometerende von einem, mit Heftzwecken befestigten hellen Flanelllappen bedeckt. Diejenigen Brettchen, die gerade zum Versuch dienen, müssen vorher ebenso trocken sein, wie das Thermometerbrettchen.

Zum Präparieren benutze ich eine chirurgische Pinzette, deren Zähne etwas abgestumpft sind, und eine schmale Schere. Besondere Beachtung verdient die Injektionsspritze: sie soll nicht

[1]) Vergl. Ther. d. Gegenw. 1904, Juni, S. 253.

nur gut gehen und eine möglichst feine Nadel haben; man muß auch persönlich ihre Eichung prüfen und je nachdem korrigieren. Die meisten Pravaz-Spritzen fassen bis zum 1,0-Strich mehr als 1 ccm, während bei den Glasstempelspritzen oft das Gegenteil der Fall ist.

Die Temperatur des Untersuchungszimmers soll von Juli bis September 18—19°, im Oktober 19° und von November bis April jedenfalls 20° C. haben. Zu diesem Zweck habe ich im vorigen Jahr schon Ende August und anfangs September die Heizung gebraucht, dann vier Wochen nicht und von Mitte Oktober an wieder regelmäßig. Im Mai und Juni genügen wieder 19°.

5. Die Technik am Tier.

Die Frösche, und zwar eine etwas größere Zahl als voraussichtlich nötig ist, werden in Glasgefäßen in das Zimmer gebracht und in der Höhe des Wandthermometers aufgestellt. Das geschieht 20—24 Stunden vor der Untersuchung, damit solange die Zimmerwärme auf sie wirken kann. Wenn die Jahreszeit eine Temperaturregelung durch den Kasten erfordert, so wird dieser eine halbe Stunde vor der Untersuchung auf die gewünschte Temperatur gebracht: auf ihm befinden sich dann neben dem Thermometerbrettchen schon vier leere Brettchen und das Gläschen mit der Injektionsflüssigkeit. Der Frosch wird an den Füßen mit dicken Fadenschlingen auf dem Brettchen befestigt, zur Erleichterung der Zirkulation so, daß die Schenkel im spitzen Winkel gespreizt liegen. Mit Pinzette und Schere wird aus der vorderen Brustwand ein Streifchen entfernt und der Herzbeutel gespalten; eine Nebenverletzung oder Blutung darf nicht vorkommen. Ein leichter Fingerdruck auf das Abdomen läßt den Ventrikel aus der Oeffnung hervortreten. So werden zunächst zwei Frösche vorbereitet. Da man zur Bemessung der Dosis das Froschgewicht kennen muß, so wiege ich das Brettchen mit dem Frosch und ziehe das vorher genau festgestellte Brettchengewicht ab; das Froschgewicht wird notiert. Nach dem Wiegen wird das Brettchen mit dem Tier sofort wieder auf den Kasten gelegt, damit es im ganzen etwa $\frac{1}{4}$ Stunde lang von unten diejenige Temperatur erhält, die das Brettchenthermometer zeigt. Dabei wird das Herz nach Rhythmus und Schlagzahl beobachtet. Ein Tier, das (z. B. im Februar, März) ein schlaff degeneriertes, auch nach einigem Warten allzu träge arbeitendes Herz besitzt, wird durch ein neues ersetzt. Wenn aber die Herztätigkeit, wie doch meistens der Fall, gut ist, so erhalten die beiden ersten Tiere ihre

Injektion. — Die Spritze wird mit der fraglichen Lösung einmal durchgespritzt; dann wird das bestimmte Quantum so verteilt, daß der eine Oberschenkel rasch ungefähr die Hälfte, der andere den Rest erhält. Die Nadelspitze wird dabei nahe oberhalb des Knies schräg eingestochen, etwas gehoben und flach unter der Haut bis nahe der Leistengegend weitergeführt, wo entleert wird. (Die bei anderen Arzneimitteln manchmal gebräuchliche Führung der Spitze von der Bauchhaut her, unter der Leistengegend durch zum Oberschenkel, halte ich für den vorliegenden Zweck nicht für geeignet.) Sofort nach der Injektion wird auf der daneben liegenden Uhr die Zeit festgestellt. Dann träufele ich aus einer kleinen, in einem Glase Wasser stehenden offenen Pipette je einen Tropfen auf die Kehle, das Herz und die Oberschenkel; jeder Oberschenkel wird sogleich zwischen zwei Fingerkuppen einige Male sanft nach den Leisten hin massiert. Nun kommt das Brettchen wieder an seinen Platz und die Injektionszeit wird notiert. — Während man auf die Wirkung bei den ersten beiden Tieren wartet, präpariert man die beiden folgenden. Sobald bei einem Tier der Kammerstillstand eingetreten und notiert ist, wird wieder ein trockenes Brettchen auf den Kasten gelegt, das Tier aber getötet und zur eventuellen Berichtigung des ersten Gewichtes ohne Brett gewogen. (Dabei wird natürlich die injizierte Dosis mitgewogen und abgezogen. Die aufgeträufelten Wassertropfen bleiben außer Betracht; mindestens ebensoviel Flüssigkeit hat das Brettchen aufgenommen.)

Ein übersichtliches Protokoll ist durchaus nötig; ich benutze das nachstehende Formular. In die Kolumne „Cor" trägt man die Schlagzahlen kurz vor der Injektion ein, auch nach Belieben z. B. den Beginn der Peristaltik. Die übrigen Reihen verstehen sich nach dem Bisherigen und Folgenden von selbst.

6. Die Humanität der Methode.

Einzelne Aerzte und Apotheker haben ihr Bedauern geäußert, daß die Tiere bei der Untersuchung gequält würden. Aus demselben Grunde haben Edmunds und Worth Hale, über deren Arbeit der folgende Aufsatz berichten wird, bei ihrer Prüfung meiner Methode es für unbedingt nötig gehalten, den Tieren zur Anästhesierung vor dem Versuch das Gehirn zu zerstören. Da hierdurch aber die Zuverlässigkeit der Methode herabgesetzt wird, so bedarf die Frage der Humanität einer Klärung. Dabei betone ich im voraus, daß auch ich die Untersuchungen so, wie ich sie

No.	Datum	Temperatur im Zimmer (event. auch Keller- und Außenluft)	Temperatur des Brettchens	Rana Tempor. Quelle und Datum des Bezugs	Rana Tempor. Geschlecht	Rana Tempor. Gewicht p	Präparat	Injizierte Flüssigkeitsmenge relativ zum Froschgewicht	Dosis d

Injektion Uhr	Cor	Stillstand Uhr	also Zeit t	also Zeit Durchschnitt	Valor $\left(=\frac{p}{d.t}\right)$ v	Valor $\left(=\frac{p}{d.t}\right)$ V	Bemerkungen

beschrieben habe, nicht ausführen könnte, wenn ich glauben müßte, daß die Tiere dabei ernstlich zu leiden hätten.

Was wissen wir von den Schmerzempfindungen der Tiere? Der Haushund, dem zufällig die Zehen eines Fußes stark gequetscht wurden, benimmt sich kläglich; er humpelt auch, d. h. er hält den Fuß bis zur Heilung möglichst ruhig. Aehnlich verhalten sich die übrigen Haustiere. Ihr Schmerzgefühl ist ohne Zweifel dem des Menschen verwandt. Deshalb werden auch Warmblüter bei wissenschaftlichen Versuchen fast regelmäßig narkotisiert, während im Gegensatz dazu das Publikum sich gar nichts daraus macht, daß zu wirtschaftlichen Zwecken in jedem Kulturlande jährlich Millionen von Haustieren (Pferde, Rinder, Schafe, Schweine) ohne Betäubung kastriert werden. — Wenn nun aber ein Frosch an Rumpf und Gliedern vielfach verwundet worden ist, so benutzt er sie trotzdem, soweit sie nicht zerstört sind und falls ein erschöpfender Blutverlust fehlte, mit derselben Kraft und Gewandtheit wie vorher. Das wäre bei Schmerzen in solcher Weise vollkommen unmöglich. Woher kommt der Unterschied des Verhaltens gegenüber den Haustieren? Die Erklärung liegt für den biologisch Denkenden gar nicht so fern; sie ist kürzlich für die Gesellschaft der Naturfreunde sehr schön dargelegt worden von H. Dekker[1]). Der Schmerz, den die kultivierteren Tiere fühlen, ist für sie eine nützliche Einrichtung, vor allem weil ihnen zur Heilung von Verletzungen Ruhe nötig ist und der Schmerz sie eben zwingt, den geschädigten Teil ruhig zu halten. Für Frösche aber und andere tiefstehende Tiere, bei denen selbst eine schwere Verletzung auch ohne Ruhe heilt, wäre der Schmerz, der sie festhalten würde, nicht nur nutzlos, sondern sogar für ihre Existenz vernichtend.

Hiernach kann man mit voller Sicherheit annehmen: der Frosch wird zwar fühlen, daß er befestigt wird, wird auch vielleicht bemerken, was sonst an ihm geschieht; aber, da überdies das Herz beim Tier ebenso unempfindlich ist wie beim Menschen, er leidet an allen in Betracht kommenden Teilen keinen Schmerz.

Nun folgt aus dem Fehlen des Schmerzes noch nicht, daß man mit jedem Hantieren an den Fröschen einverstanden sein müsse. Mir ist es z. B. bei den, nach kleinen Dosen länger dauernden Versuchen (gleichviel ob sie zufällig oder nach der ½ bezw. 1 Stunden-Methode lange dauerten) oft aufgefallen, daß die Tiere,

---

[1]) H. Dekker, Auf Vorposten im Lebenskampf, Biologie der Sinnesorgane I., Stuttgart 1910, S. 56 ff.

während sie bis zum Beginn der Herzperistaltik nur selten einen Bewegungsversuch machen, es von diesem Augenblick an öfter tun. Der Gedanke liegt nahe, daß die drohende Erstickung ihnen ein quälendes Gefühl verursacht. Dies ist einer der Gründe, die gegen die langzeitigen Methoden sprechen. Bei der in Amerika gepflegten 12 Stunden-Methode muß das Herz am nichtbetäubten Tier eine Peristaltik von 1—3 Viertelstunden durchmachen, während deren langsam die Cyanose und Erstickung eintritt. Bei meiner Methode vergehen vom Beginn der Peristaltik 1—3 Minuten bis zum Herzstillstand, ohne daß noch Erstickung droht, und dann wird das Tier getötet. Unter den Injektionsmethoden ist also meine wegen ihrer Kürze die humanste.

7. Die optimale Temperatur.

In den ersten Jahren hatte ich nur von Juli bis September untersucht und die Zimmertemperatur wenig berücksichtigt. Später erwies sie sich als wichtig, auch besonders deshalb, weil durch ihre Regelung eine jahreszeitlich längere Ausdehnung der Untersuchungen möglich wurde. Die im Zimmer zweckmäßigsten Temperaturgrade habe ich oben (Abschnitt 4) schon angeführt. In der kühleren Jahreszeit wird die Temperatur der Untersuchungsbrettchen fast noch wichtiger. Erst wenn man das Temperatur-Optimum, d. h. denjenigen Wärmegrad festgestellt hat, bei dem die Frösche den Valor 4,5 der Folia titrata angeben, kann man unter den gleichen Temperatur- und sonstigen Bedingungen ein unbekanntes Präparat auf seinen Wert prüfen!

Hier könnte der Einwand gemacht werden, daß die optimale Temperatur überflüssig sei. Finde sich bei beliebiger Temperatur am Testpräparat ein anderer Wert, z. B. die Hälfte der Norm, so könne das unbekannte Präparat unter denselben Bedingungen geprüft werden, und der gefundene Valor wäre nur zu verdoppeln. Dagegen ist zu bemerken, daß bei einer ungeeigneten Temperatur die Reaktion der Frösche unregelmäßiger ist als bei derjenigen künstlichen Temperatur, in der die Sommerreaktion entsteht. Deshalb halte ich die Temperaturregelung für unumgänglich. Man kann auch nicht sagen, daß sie gerade nur eine mit meiner Methode verbundene Belästigung sei. Zwar scheint bei der 12 Stunden-Methode nach Houghton die Jahreszeit und somit die Temperatur keinen merklichen Unterschied zu bewirken. Aber je kürzer der entscheidende Zeitraum ist, um so mehr machen sich die Temperatureinflüsse geltend. Deshalb können sie schon bei

der 1 Stunden-Methode nicht ganz unberücksichtigt bleiben; bei der von Santesson und Gottlieb benutzten ½ Stunden-Methode ist die Temperatur jedenfalls mit zu beachten, wenn auf Zuverlässigkeit gerechnet werden soll.

Uebrigens wird ja die Temperaturfeststellung durch die dafür vorhandenen Anhaltspunkte sehr erleichtert. Bei meinen Versuchen lag z. B. das Temperaturoptimum der Brettchen

1908 im September, 2. Hälfte (während kühler Außentemperatur) . . . . . bei 20,0° C.
1908 im Oktober, 1. Hälfte (während warmer Außentemperatur) . . . . . „ 19,5° C.
1908 im Oktober, 2. Hälfte . . . . . „ 20,0° C.
1908 im November und Dezember . . . . . „ 21—21,5° C.
1909 im September . . . . . „ 19,5—20° C.
1909 im Oktober . . . . . „ 20° C.
1909 im November . . . . . „ 21—22,5° C.
1910 im Januar, bei in Gefangenschaft überwinterten Tieren . . . . . „ 23,0° C.
1910 im Februar, bei in Gefangenschaft überwinterten Tieren . . . . . „ 23,5° C.
1910 im März, bei in Gefangenschaft überwinterten Tieren . . . . . „ 24,0° C.
1910 im April, bei frisch gefangenen Tieren . . „ 20,0° C.[1])

Ein Beispiel einer Temperaturfeststellung folgt in Abschnitt 9. Da die letzten Winter hier milde waren, so halte ich es für wahrscheinlich, daß in sehr kalten Wintern oder in kälteren Gegenden oder Klimaten eine noch etwas höhere Erwärmung nötig sein wird. Das gefundene Optimum muß nebst allen sonstigen Bedingungen, einschließlich Tageszeit, bei den nachfolgenden Prüfungen unbekannter Präparate festgehalten werden bis zur nächsten Testprüfung. Letztere ist von Zeit zu Zeit zu wiederholen, besonders auch dann, wenn eine neue Froschlieferung an die Reihe kommt.

Eine Kühlung, wie sie sich mir an einigen heißen Tagen von 1905 und 1906 als nötig erwiesen hatte („Arch. d. Pharm." 245, 1907, S. 648) habe ich in den letzten drei Sommern nicht gebraucht.

---

[1]) Letztere Temperatur nur die des Zimmers, ohne Kastenerwärmung. — Im Mai erwärmte ich statt des Zimmers (18,5—19°) nur wieder den Kasten auf 20°.

8. Dosengröfse und Reaktionszeit.

In meiner ersten Darstellung des Gegenstandes, im Anfang des Jahres 1903, hatte ich hervorgehoben, daß der Reaktionswert beim einzelnen Tier aus seinem Gewicht p, der injizierten Dosis d und der Reaktionszeit t nach der Gleichung $V = \frac{p}{d.t}$ nur dann mit Nutzen abgeleitet werden kann, wenn durch mittlere Dosen das Verhältnis zwischen Dosengröße und Reaktionszeit eine ausreichende Regelmäßigkeit erhält[1]). Als mittlere Dosen hatte ich solche bezeichnet, die eine Reaktion in „mittleren Zeiten", nämlich zwischen 10 und 35 Minuten hervorriefen. Darauf hatte mir aber schon der Sommer desselben Jahres gezeigt, daß der Spielraum der Reaktionszeiten enger und niedriger genommen werden müsse, worauf ich ihn von der 7.—20. Minute wählte. Als Ergebnis der Versuche hinsichtlich des Verhältnisses zwischen der Dosengröße und den verschieden langen Reaktionszeiten legte ich eine Tabelle vor, die auch heute noch im wesentlichen als richtig gelten kann[2]). Gerade eine genauere Berücksichtigung dieser Tabelle brachte in den nächsten Jahren die weitere Herabsetzung der oberen Grenze auf 15 Minuten, und im letzten Jahre bin ich damit bis auf 14 Minuten herabgegangen. Dagegen hat sich an der unteren Grenze nichts mehr verändert. Zwar habe ich in jedem Jahre einzelne Ventrikelstillstände bei 6 und sogar 5 Minuten beobachtet[3]), doch halte ich 7 Minuten aus den bei jener Tabelle mitgeteilten Gründen als unterste zur Berechnung brauchbare Zahl fest. Als ich dann im Jahre 1906 den Entwurf einer Arzneibuchvorschrift zur Erörterung stellte[4]), habe ich mit Rücksicht auf den Umstand, den ich bei meinen Prüfungen schon länger beachtet hatte, daß natürlich die bei einer Probe zur Berechnung dienenden Reaktionszeiten weder sämtlich an der oberen noch sämtlich an der unteren Grenze des Intervalls liegen dürfen, gefordert, daß die Reaktionszeit „durchschnittlich zwischen 9 und 11 Minuten" betragen müsse. Damit war die Notwendigkeit einer in ganz engen Grenzen liegenden Durchschnittszeit ausgesprochen; und diese, die ich im Gebrauch zunächst als bei 10 Minuten liegend annahm, hat sich seitdem als unentbehrlich

[1]) Die physiologische Wertbestimmung der Digitalisblätter, Arch. d. Pharm. 241, Heft 2, S. 131.

[2]) Arch. d. Pharm. 241, Heft 9, S. 673.

[3]) Vergl. dieselbe Stelle, S. 672, Anmerkung.

[4]) Vierteljahresschr. f. ger. Med. u. öff. Sanitätsw., Bd. XXXII.

erwiesen. Aus dem 10 Minuten-Durchschnitt hatte sich $^1/_{50}$ des Froschgewichtes als mittlere Dosis bei Blättern vom Valor 5,0 von selbst ergeben. Denn rund $^1/_{50}$ seines Gewichtes vom 10% Infus solcher Blätter braucht der Frosch eben, um in durchschnittlich 10 Minuten zu reagieren. Die Angabe einer solchen Durchschnittsdosis schien mir auch nötig, um überhaupt eine Arzneibuchvorschrift aufstellen zu können. Als schließlich die folgenden schlechteren Erntejahre die Lehre gebracht hatten, daß 5,0 als Normalwert nicht festgehalten werden konnte, da mußte die Durchschnittsdosis auf $^1/_{40}$ des Froschgewichtes erhöht und eine „Durchschnittszeit von $8\,^1/_2$—10 Minuten" gewählt werden[1]). Damit waren beide nur an das Blätterpulver vom bleibenden Normalwert 4,5 (mindestens 4,0) angepaßt worden.

9. Die Resorption.

Die Frage liegt nahe, ob in den kurzen Zeiten die Resorption eine hinreichend gleichmäßige ist. Nach einigen Minuten ist gewiß noch ein Rest der Injektionsflüssigkeit in den Lymphsäcken vorhanden; es fragt sich nur, ob er bedeutend ist und ob seine Größe ziemlich regelmäßig ist oder nicht. — Im ganzen geschieht die Resorption bei den von mir benutzten Lösungen und bei guter Einstellung der äußeren Umstände mit einer ganz auffallenden Schnelligkeit. Das sieht man an dem nach wenigen Minuten wieder normalen Umfang der Schenkel und an den vorkommenden Kammerstillständen zwischen 5 und 6 Minuten. Der Rest, der langsamer aufgesogen wird, kann also nur klein sein; und sollte er trotzdem in der Reaktionsschnelligkeit zu Schwankungen führen, so können sie eben auch nur klein sein und werden dann durch die Zahl der Tiere ausgeglichen.

Wenn mehr als $^1/_{30}$ des Tiergewichtes injiziert wird, so reicht freilich in den kurzen Zeiten die Resorption nicht aus. Deshalb injiziere ich eben nicht so viel, sondern nehme bei schwachen Blättern eine stärkere Konzentration (vergl. unten Beispiel 8). Solche Blätter von V = 3,5 oder etwas darüber habe ich öfter mit ihrem 10%igen und dann mit dem 15%igen Infus geprüft; jedesmal waren die beiden Resultate einander gleich. Daraus geht hervor: die Resorption in den für die Digitalispräparate angegebenen Grenzen der Konzentration und Dosierung ist praktisch von genügender Regelmäßigkeit.

[1]) Münch. med. Wochenschr. 1909, No. 13, S. 661.

Etwas anders liegen die Verhältnisse bei den Strophanthuspräparaten. Beim Strophanthus kommt es sehr auf den Grad der Verdünnung an, so daß eine höhere Verdünnung einen relativ höheren Reaktionswert zur Folge hat (vergl. auch Abschnitt 2e). Ich habe für die Tinkturen seit Jahren diejenige mittlere Verdünnung gewählt, die unter den sonst gleichen Bedingungen bei der normalen Strophanthustinktur den runden Wert 100 ergibt, d. i. die Verdünnung 1 : 20. Wenn man sie beibehält, so ist bei Tinkturen vom Valor 60—120, wie sie hauptsächlich zur Untersuchung kommen, die Resorption ebenfalls von genügender Regelmäßigkeit.

10. Beispiele.

In der beifolgenden Tabelle gebe ich aus meinen Protokollen einige Beispiele. Ihre Analyse kann am besten zeigen, wie die Größe der Dosen praktisch einzurichten ist. Es sind dabei aus dem obigen Formular nur die Kolumnen fortgelassen, die hier ohne Interesse sind.

No. 1 ist eine kurze Testprüfung bei warmer Witterung und ungeheiztem Zimmer. Die ersten drei Tiere haben rund $^1/_{40}$ ihres Gewichts erhalten, die „Grunddosis" bei allen Blätterproben, deren Valor voraussichtlich zwischen 4,0 und 5,0 liegt. (Bei 5,0—6,0 beträgt die Grunddosis $^1/_{50}$ p.) Nachdem die ersten Tiere a, b, c bei $^1/_{40}$ p normal reagiert hatten, gab ich zur Abwechselung dem vierten etwas mehr und gleichzeitig dem fünften etwas weniger als die Grunddosis, und zwar die höhere Dosis dem mit dem trägeren Pulsschlag, die niedere Dosis dem mit dem schnelleren Puls, gewissermaßen als Ausgleich. Zufällig war die Reaktion bei beiden ziemlich stark, bei d sogar unter 7 Minuten, weshalb es von der Berechnung auszuschalten war. Wenn e sehr langsam reagiert hätte, z. B. mit 12 Minuten, so daß der Zeitdurchschnitt der vier Versuche 10 Minuten oder mehr betragen hätte, so wäre noch ein sechstes oder siebentes Tier herangezogen worden. Der Zeitdurchschnitt betrug $9^1/_8$ Minuten; also hatten 5 Versuche, darunter vier „gute", ausnahmsweise zur Prüfung genügt. Erst nachher werden die Zahlen für v und V ausgerechnet.

Es folgen zwei Prüfungen von Blätterproben, die mir unbekannt waren. Die unter No. 2 angeführte betraf, wie die Reaktionszeiten der ersten drei mit $^1/_{40}$ p injizierten Tiere lehrten, eine etwas schwächere Probe. Deshalb erhielt das vierte Tier etwas mehr als die Grunddosis; es reagierte darauf vorzüglich, so daß der Zeitdurchschnitt jetzt unter 10 Minuten rückte. Daher wagte ich es, dem fünften Tier wieder nur die Grunddosis zu geben.

No.	Datum	Temperatur auf Brett	Frosch-gewicht p	Präparat	Injizierte Flüssigkeitsmenge relativ zum Froschgewicht	Dosis d	Herzschläge vor der Injektion	Minuten Reaktionszeit t	Durchschnitt	Valor v	Valor V
1. a)	1909	19,5°	20	10% Inf. „Fol. Digit. titr." von 1908 als Test.	1/40 P[1])	0,5	53	9½		4,2	
b)	15. 9.	(Zimmer	22,5		1/40 P	0,55	47	10½		3,9	
c)		ungeheizt)	31		1/40 P	0,8	53	8½	9 1/8	4,5	4,4
d)			26,5		1/40 P + m[2])	0,7	51	(6)		—	
e)			21,5		1/40 P — m	0,5	64	8		5,3	
2. a)	29. 8.	20°	28,5	10% Inf. Fol. Digit. 09 Partie IV	1/40 P	0,7	52	11		3,7	
b)		(bei leicht	22,5		1/40 P	0,55	64	10		4,1	
c)		geheiztem	27		1/40 P	0,7	62	10	9 3/5	3,9	4,1
d)		Zimmer)	18		1/40 P + m	0,5	64	7½		4,8	
e)			20		1/40 P	0,5	68	9½		4,2	
3. a)	5. 9.	20°	31	10% Inf. Fol. Digit. 09 Partie XIIa	1/40 P	0,8	56	8½		4,5	
b)		(bei leicht	26		1/40 P	0,65	64	8		5,0	
c)		geheiztem	25,5		1/40 P — m	0,6	64	8		5,3	
d)		Zimmer)	26,5		1/40 P — m	0,6	71	9½	9	4,6	4,8
e)			22		1/40 P — 2 m	0,45	53	(19)		—	
f)			18		1/40 P — 2 m	0,35	60	11		4,6	
4. a)	20. 9.	19,5°	21	10% Inf. Fol. Digit. 09 Partie XX	1/40 P	0,55	60	10		3,8	
b)		(Zimmer	22		1/40 P	0,55	63	(16½)		—	
c)		ungeheizt)	22,5		1/40 P + m	0,6	52	11½		3,2	
d)			20		1/40 P + m	0,55	58	9½	9 9/10	3,8	3,6
e)			20,5		1/40 P + 2 m	0,6	64	9½		3,5	
f)			32		1/40 P + 1½ m	0,9	56	9		3,9	
5. a)	7. 10.	20°	25	Digitalysat 09 Probe IV	1/50 P	0,5	54	9		5,5	
b)			35		1/50 P	0,7	55	8½		5,8	
c)			22		1/50 P	0,45	60	7	9 1/2	6,9	5,5
d)			22,5		1/50 P — m	0,4	54	14		4,0	
e)			26		1/50 P — m	0,45	60	(16½)		—	

b)			30	Tinct. Stroph. Kombé (auf das 20 fache Volumen verdünnt)	$^1/_{50}$ p	(0,6)	0,03	60	11		91	
c)			26		$^1/_{50}$ p	(0,5)	0,025	58	7		148	
d)			19,5		$^1/_{50}$ p	(0,4)	0,02	64	7½	9 2/3	130	114
e)			32		$^1/_{50}$ p —m	(0,6)	0,03	58	10		106	
f)			30		$^1/_{50}$ p —1½ m	(0,5)	0,025	60	11½		104	
g)			29		$^1/_{50}$ p —1½ m	(0.5)	0,025	60	11		105	
7. a)	1910	22°	24	10% Inf. „Fol. Digit. titr." von 1908 als Test	$^1/_{40}$ p		0,6	58	(15)	8 13/16	—	4,45
b)	15. 3.		28		$^1/_{40}$ p		0,7	44	14		2,9	
c)		23°	35,5		$^1/_{40}$ p + m		1,0	54	9		3,9	
d)			35,5		$^1/_{40}$ p		0,9	51	10½		3,7	
e)		24°	32,5		$^1/_{40}$ p		0,8	54	9½		4,2	
f)			21		$^1/_{40}$ p		0,55	53	8½		4,5	
g)			35		$^1/_{40}$ p + m		1,0	51	7¼		4,8	
h)			30		$^1/_{40}$ p + 1½ m		0,9	60	(5½)		—	
i)			24		$^1/_{40}$ p —m		0,55	44	10		4,3	
8. a)	18. 3.	24°	42[4]	10% Inf. Fol. Digit. 09 Part. XIIb	$^1/_{40}$ p + 1½ m		1,2	48	12	8 17/20	2,9	2,9
b)			38		$^1/_{40}$ p + 2 m		1,2	48	12½		2.5	
c)			31	Dasselbe auf zwei Drittel eingedunstet	$^1/_{40}$ p	(0,8)	1,2	62	(16)		—	
d)			29		$^1/_{40}$ p + m	(0,8)	1,2	60	7¾		3,1	
e)			23		$^1/_{40}$ p	(0,6)	0,9	42	10½		2,4	
f)			19		$^1/_{40}$ p	(0,5)	0,75	60	7½		3,3	
g)			40		$^1/_{40}$ p	(1,0)	1,5	57	8½		3,1	
h)			43,5[4]		$^1/_{40}$ p —m	(1,0)	1,5	45	10		2,9	

[1]) Der hier angegebene Bruchteil von p ist die „Grunddosis".

[2]) Die manchmal plus oder minus gegebene Menge m beträgt $^1/_{10}$ der Grunddosis. Die Gesamtdosis wird dabei bis zum nächsten halben oder ganzen Teilstrich der Spritze abgerundet.

[3]) Wenn die Lösung verdünnt oder eingedunstet war, so gibt die eingekammerte Zahl das injizierte Volumen an.

[4]) Vgl. im Text den Schluß von Abschnitt 1. (Seite 346.)

Bei der Prüfung 3 ergaben die ersten Injektionen gleich sehr kurze Reaktionszeiten, weshalb vom Tier c an die Dosen vermindert wurden. Nach den ersten beiden Verminderungen (— m) erschien der Zeitdurchschnitt noch nicht hoch genug, weshalb die beiden folgenden noch weniger (— 2 m) bekamen. Das war für Tier e zu wenig; es brauchte über 14 Minuten und mußte ausgeschaltet werden. Aber f ergänzte den Zeitdurchschnitt in befriedigender Weise, womit die Prüfung beendet war.

Wie man bemerkt haben wird, kommt es vor, daß auf eine stärkere Dosis gelegentlich eine langsamere Reaktion folgt als auf eine schwächere, und umgekehrt. Dies entspricht der schon 1903 (l. c.) in der schematischen Tabelle überall ausgedrückten Tatsache, daß die Reaktionsspielräume an den Enden übereinander greifen. Diese Schwankungen, die wohl weniger durch die geringen Unterschiede in der Resorption als vielmehr durch die Individualität der Tiere überhaupt bedingt sein werden, gleichen sich durch deren Zahl wieder aus.

Die Prüfung 4 zeigt, daß man mit dem 10%igen Infus noch bis zum Wert 3,6 herab prüfen kann. Die Dosen werden hier nach den ersten langsamen Reaktionen um + m bis + 2 m erhöht. (Das ist schon = $^1/_{33}$ des Froschgewichtes; und eine weitere Steigerung ist nicht zulässig, weil bei ca. $^1/_{30}$ p, wie bereits erwähnt wurde, die Resorption anfängt, ungenügend zu werden.) Wäre also bei $^1/_{40}$ p + 2 m ein Zeitdurchschnitt unter 10 Minuten nicht erreicht worden, so hätte die Lösung eingedunstet werden müssen (vergl. No. 8).

Die Prüfung 5 betraf eine mir unbekannt gewesene Probe Digitalysat. Da hierfür ein Wert zwischen 5,0 und 6,0 zu erwarten ist, so beträgt die Grunddosis $^1/_{50}$ p. Die weitere Dosierung bei den Tieren d bis f wird sich für den, der die bisherigen Analysen verfolgt hat, von selbst verstehen.

Unter No. 6 führe ich die Prüfung einer Strophanthustinktur an. Hier ist die erste Dosis gleich zu stark genommen worden infolge unrichtiger Wägung des Tieres. Da der Wert einer 20 fach verdünnten Strophanthustinktur um 5,0 herum zu liegen pflegt, so ist auch hier die Grunddosis $^1/_{50}$ p. Die eingeklammerten Zahlen geben das injizierte Volumen, während die Dosis der reinen Tinktur nachher zur Berechnung des Valor dient.

No. 7 bringt vom 15. März d. J. eine Temperaturoptimum-Bestimmung. Die Unterschiede, die sich für v zwischen den Temperaturen 22, 23 und 24° ergeben haben, treten etwas stark hervor, weil ich bei den ersten Tieren (morgens) die Zimmer-

temperatur von 20° absichtlich erst wenige Stunden hatte einwirken lassen, während sie bei den letzten Tieren (nachmittags) von ausreichend langem Einfluß gewesen war. Die Dosierung erklärt sich nach dem Vorhergehenden von selbst. Da bei 24° die gute Wirkung des Testpräparates mit ca. $8^3/_4$ Minuten Durchschnitt und V = 4,45 erreicht wurde, so war 24° auf den Brettchen nebst den übrigen Vorbedingungen als das gesuchte Optimum zu betrachten.

Unter ganz genau denselben Bedingungen habe ich am folgenden Tag (den 16.) dieselbe Probe nochmals mit dem Ergebnis 4,3 und am 17. die Testprobe „Fol. Digital. titr." 1909 mit ebenfalls dem richtigen Resultat 4,5 untersucht. Und schließlich ist auch unter denselben Bedingungen am 18. noch die Untersuchungsreihe No. 8 entstanden. Dazu hatte ich eine mir vom Vorjahr als besonders schwach bekannte Probe genommen, um zu zeigen, wie eine solche von geringerem Wert als 3,6 mit Hilfe des Eindunstens geprüft werden kann selbst im März, wo die überwinterten Frösche unter so ungünstigen Bedingungen stehen. Die ersten beiden Tiere reagierten trotz der erhöhten Dosis mit ungenügenden Zeiten. Jetzt wurden 15 ccm des Infuses vorsichtig auf 10 ccm eingedunstet und nun wieder mit $^1/_{40}$ p begonnen. Der Verlauf der Untersuchung ist leicht verständlich. Es wurde ein befriedigender Zeitdurchschnitt erreicht und der herauskommende Wert 2,9 war genau gleich demjenigen, den ich bei dieser Probe im Sommer gefunden hatte.

II. Die Beachtung der Durchschnittszeit.

Wie die Beispiele auch bestätigt haben, hat sich die Beachtung der Durchschnittszeit von 8½—10 Minuten vollkommen bewährt. Auf diesen Punkt weise ich noch einmal hin, weil einzelne Untersucher, die ihn außer acht gelassen hatten, über Mißerfolge berichten mußten, während andere, die sich an die Durchschnittszeit gehalten haben, mit den Erfolgen sehr zufrieden waren.

Bei der Innehaltung der Durchschnittszeit kommt es kaum vor, daß man über den Eintritt der Endreaktion im Zweifel ist. Wenn einmal 14 Minuten überschritten sind, so braucht die Beobachtung nicht fortgesetzt zu werden, und das Tier wird ausgeschaltet: unterhalb von 14 Minuten läßt sich der volle Kammerstillstand fast immer, unterhalb von 11 Minuten aber, was ja der gewöhnliche Fall ist, immer mit ganz ausreichender

Schärfe feststellen. Es braucht nicht berücksichtigt zu werden, wenn der Ventrikel einmal seine systolische Starre angenommen hat, und es treten dann dicht an seiner Basis noch einzelne minimale Vorwölbungen auf, oder wenn ausnahmsweise der Ventrikel, nachdem er schon ½ Minute tetanisch stillgestanden hat, noch nachträglich ein paar Drittels-Diastolen ausführt.

Wegen der kurzen Durchschnittszeit verdient die Methode den Namen der „kurzzeitigen" gegenüber allen anderen Injektionsmethoden. Ich möchte ihre wesentliche Regel nochmals kurz folgendermaßen zusammenfassen.

Unter den am Testpräparat festgestellten optimalen Versuchsbedingungen, unter denen die Temperatur in erster Linie steht, sind die Dosen so einzurichten, daß die Ventrikelstillstände niemals über 14 oder unter 7 Minuten liegen, und daß ihr Durchschnitt unbedingt zwischen 8½ und 10 Minuten liegt! Gerade die nahezu konstante Durchschnittszeit gibt der Methode ihre pharmakologische Brauchbarkeit. Wie die Beispiele gezeigt haben, kann man diese Durchschnittszeit ganz gut erzielen: Wenn die ersten zwei Tiere z. B. mit 7—8 Minuten reagiert haben, so müssen darauf ein bis zwei Tiere unter etwas kleineren Dosen mit 12—11 Min. folgen; umgekehrt müssen z. B. ein bis zwei Tiere, die 10—11 Min. gebraucht haben, durch ebenso viele folgende ergänzt werden, die etwas stärkere Dosen erhalten und dann mit 7—8 Min. reagieren. Lagen die ersten Zahlen aber gar zu hoch oder zu niedrig, so muß die Konzentration der Lösung vermindert oder erhöht werden. Im ganzen sollen vor dem Abschluß einer Prüfung mindestens vier, besser fünf bis sechs zeitlich einwandfreie Einzelversuche vorliegen. Nebenbei suche ich als Durchschnittszeit die Endzahlen von 8½ und 10 Minuten zu vermeiden, um der günstigsten Mittelzahl von etwa 9¼ Minuten möglichst nahe zu kommen.

Aus den gesamten Darlegungen dürfte hervorgehen, daß die kurzzeitige Methode der physiologischen Digitalis- und Strophanthusprüfung zwar von Schwierigkeiten nicht frei ist und deshalb außer Sorgfalt auch Uebung erfordert, daß sie aber den pharmakologischen Anforderungen und allen praktischen Bedürfnissen in vorzüglicher Weise gerecht wird, auch klar und nebenbei nicht inhuman ist.

Betrachtung der neueren in- und ausländischen Arbeiten über die Digitalisprüfung.

Von Dr. med. C. Focke in Düsseldorf.

(Eingegangen den 13. V. 1910.)

Zur physiologischen Digitaliseinstellung sind im letzten Jahre von verschiedenen Seiten im In- und Auslande mehrere interessante Veröffentlichungen erschienen. Sie verdienen eine nähere Betrachtung, weil dadurch manche Einzelfragen klarer werden können.

1. Die erste dieser Arbeiten stammt aus Nordamerika. Ihre Verfasser sind C. W. Edmunds von der Universität Ann Arbor (Michigan), der am hygienischen Institut in Washington arbeitete, und der Assistent dieses Institutes Worth Hale[1]). Der erste Teil ihrer Denkschrift besteht aus einer sehr objektiven internationalen Uebersicht, von bisher nicht vorhanden gewesener Vollständigkeit, über die einschlägigen früheren Untersuchungen bis zum Anfang des Jahres 1908, von denen einige auch mir noch nicht zugänglich gewesen waren. — Der zweite Teil der Arbeit berichtet über 12 Proben von neun verschiedenartigen haltbarflüssigen Digitalispräparaten, die dem amerikanischen Handel entnommen und von den Verfassern nach den bekanntesten Methoden geprüft worden waren, nämlich 1. nach der toxischen Methode der Bestimmung der minimal-tödlichen Dosis an Mäusen, Meerschweinchen, Katzen und Fröschen; 2. durch die Beobachtung des Froschherz-Stillstandes: a) nach der 1 Stunden-Methode, b) nach meiner Methode, c) am isolierten Herzen, das durchströmt wird von Ringer'scher Lösung, mit der die fragliche Flüssigkeit gemischt ist; 3. durch Blutdruckmessung an Katzen.

Obgleich nicht jedes Präparat nach jeder Methode geprüft worden war, glaubten die Untersucher bezüglich des Wertes der verschiedenen Methoden folgende Schlüsse ziehen zu können. Bei allen Methoden, soweit sie die Beeinflussung des Kreislaufs zur Grundlage nehmen, besteht eine, zwar nicht genaue, doch allgemeine Uebereinstimmung insofern, daß „a praeparation found

[1]) The physiological standardization of Digitalis. Bulletin No. 48, Hyg. Lab., U. S. Public Health and Marine Hospital Service, Washington 1909 (61 Seiten).

weak by one method appears weak by all methods, and one showing marked activity by one shows the same result in all"!

Zwei Methoden stellen sie als gleichwertig zur engeren Wahl, die der minimalen tödlichen Dosis bei Fröschen, d. i. die 12 Stunden-Methode nach H o u g h t o n, und von Herzstillstandbeobachtungen die 1 Stunden-Methode.

Die Ablehnung der Blutdruckmessungs-Methode und der Minimaldosen-Methode bei Warmblütern ist berechtigt und ergibt sich von selbst aus Erfahrungen, die schon vorher bekannt waren. Dagegen glaube ich, daß die Methode am isolierten Froschherzen, die von den Verfassern wegen der Umständlichkeit des Apparates abgelehnt wird, doch auch brauchbar gemacht werden könnte.

Gegenüber den Bedenken, die bezüglich meiner Methode geäußert werden, muß ich vor allem bemerken, daß die Verfasser meine Arbeit vom Frühjahr 1908 noch nicht gekannt haben. Wie ihre auf S. 46 mitgeteilten acht Prüfungen zeigen, haben sie nur Durchschnittszeiten von 10½—14 Minuten (im Mittel von 12 Min.) benutzt, wodurch alle Werte für V zu niedrig wurden. Ueberdies haben sie an meiner Methode zwei Aenderungen vorgenommen. Die eine bestand darin, daß sie aus vermeintlicher Humanität (vergl. vorigen Aufsatz Abschnitt 6) vor der Prüfung jedem Tier vom Nacken her das Gehirn mit einem Holzstäbchen zerstörten, das dann liegen blieb. Diese Modifikation war von mir schon 1902 versucht aber nicht angenommen worden, weil es mir schien, daß die Herzreaktion davon ungleichmäßig beeinflußt wird. Außerdem haben sie, weil ihnen wegen der längeren Durchschnittzeit der Augenblick des Kammerstillstandes zu schwer bestimmbar schien, statt dessen das mikroskopisch beobachtete Aufhören der Zirkulation im Fuß als Endtermin notiert. Wie die Untersucher selbst sagen, wird die periphere Zirkulation beeinflußt durch jeden an irgend einer Stelle eintretenden Verlust von Blut. Nun wird aber bei der Zerstörung des Gehirns eine intrakranielle Hämorrhagie niemals ausbleiben, wozu noch kommt, daß ein Bluterguß in das zentrale Nervensystem auf das Herz einen unregelmäßigen Einfluß ausüben dürfte. Also durch die Zerstörung des Gehirns und die Beobachtung des peripheren Blutlaufes sind ihre Resultate gewiß nicht verbessert worden. Trotz alledem haben sie „a fairly good average" erreicht (S. 45) und eine ziemliche Uebereinstimmung (agreement, S. 52) mit den Resultaten der 1 Stunden-Methode. Hätten sie meine Durchschnittszeit von 8½—10 Minuten gekannt, oder auch nur sich an die früher von mir geforderte Durchschnittszeit von 9—11 Minuten gehalten und jene Aenderungen unterlassen,

so wären ihre Resultate natürlich noch weit befriedigender gewesen. — Bezüglich der von den Verfassern aufgeworfenen Frage der Resorption kann ich auf das in der vorigen Arbeit (S. 358 und 359) Gesagte verweisen.

Von den Präparaten, die die Verfasser untersucht hatten, war mir bis dahin nur eins erreichbar gewesen, das Digitalone von Parke, Davis & Co. Davon haben sie drei Flaschen geprüft, auch nach meiner Methode, nach dieser Methode aber jede Flasche anscheinend nur an einem einzigen Tier. Daß zwei Flaschen fast garnicht wirkten, lag, wie die Autoren selbst betonen, daran, daß der Inhalt verdorben (decomposed) war. Aus Flasche No. 3 erhielt das Tier von 39 g nur 0,5 ccm und reagierte nach 57 Minuten; es hätte $^1/_{50}$ bis $^1/_{40}$ p = 0,8—0,9 erhalten müssen. Im Jahre 1905 habe ich ein aus der Apotheke bezogenes Digitalone untersucht und konnte an den ersten drei Tieren kein Resultat finden. Darauf dunstete ich es bis auf zwei Drittel ab, ergänzte mit Wasser zum ursprünglichen Volumen, wodurch ich das Chloreton entfernt zu haben glaubte, und jetzt ergaben drei Tiere mit guten Reaktionszeiten fast den Valor 5,0. Im letzten Winter prüfte ich auf dieselbe Art ein von der Firma selbst erhaltenes Fläschchen an fünf Tieren; alle reagierten bei etwa $^1/_{50}$ p mit 7—10½ Minuten: der Valor war 4,2. Der aus beiden Prüfungen hervorgehende Mittelwert 4,5 entspricht einem 10%igen Auszug guter Blätter. Also auch die Digitaloneprüfung ist nach meiner Methode ganz leicht und schnell ausführbar.

Noch ein Punkt ist hier kurz aufzuklären. Im Jahre 1903 hatte ich geäußert, daß die Herabsetzung der Froschreaktion am Schluß des Winters wohl mit dem herabgesetzten Ernährungszustand der Tiere zusammenhinge. Demgegenüber erwähnen Edmunds und W. Hale, daß umgekehrt im April 1907 bei der 1 Stunden-Methode von der normalen Digitalistinktur eine kleine Dosis ebenso stark gewirkt habe wie im August 1908 von dem auf gleiche Stärke eingestellten Fluidextrakt eine größere Dosis. Zunächst kann eine solche Frage nicht gut beantwortet werden allein durch zwei Versuche, die überdies nicht mit einem gleichen und gleichbleibenden Präparat angestellt wurden. Ferner ist es richtig, daß im April frisch gefangene Frösche ebensogut reagieren wie im Sommer gefangene; aber die im April aus dem Freien kommenden sind auch keine Hungertiere mehr, während ich damals die in der Gefangenschaft überwinterten gemeint hatte. Daß nach einer längeren Gefangenschaft, z. B. auch im Sommer schon nach vier bis sechs Wochen, die Reaktion schwächer ausfällt als vorher.

erkläre ich mir daraus, daß bekanntlich das Herz des fastenden Tieres nur wenig an Umfang und Kraft einbüßt, während die anderen Weichteile erheblich schwinden. Es würde also derselbe Frosch, wenn man ihn zweimal prüfen könnte, auf die gleiche Dosis nachher wohl ebenso schnell reagieren wie vorher; weil aber sein Gewicht sich vermindert hat, so wird nachher der Reaktionswert niedriger. In der kühlen Jahreszeit wiegt jedenfalls die Herabsetzung der ganzen Lebenstätigkeit vor, deren Nachteile aber durch die Temperaturregelung aufgehoben werden können.

2. In England ist während des letzten Jahres die physiologische Wertprüfung auf zwei wissenschaftlichen Versammlungen besprochen worden. Zuerst hatten auf dem internationalen Kongreß für angewandte Chemie in London (27. Mai bis 2. Juni 1909) die Pharmazeuten Mac Ewan (London) und Forrester (Darmstadt) über die verschiedene Wirkungsstärke der narkotischen Drogen, u. a. auch der Digitalis berichtet[1]). Durch Korrespondenz mit zahlreichen Vertretern der Wissenschaft waren sie zu der Meinung gelangt, daß zwar die chemischen Beobachtungen der erwähnten Art nach einem einheitlichen Plan gesammelt werden möchten, daß das gleiche aber für die physiologischen Beobachtungen bei der Digitalis kaum empfehlenswert sein würde. Diese Ansicht halte ich auch für richtig. Nebenbei war aus dem Bericht zu entnehmen (l. c. S. 30 oben), daß im physiologischen Laboratorium zu Cambridge in den Jahren 1907 und 1908 bei der Tinktur aus einjährigen Blättern ein höherer physiologischer Wert gefunden worden war als bei der aus den zweijährigen Blättern bereiteten. Das darf natürlich nicht verallgemeinert werden. Das Wertverhältnis der beiden Blättergenerationen hängt regelmäßig ab vom Wachstum und von der Erntezeit; die zweijährigen pflegen ihre höchste Wirksamkeit zur Blütezeit zu haben und die einjährigen daran anschließend im Spätsommer. Jedenfalls wäre es zweckmäßig, wenn der diesjährige internationale Kongreß für Pharmazie in Brüssel seine Bestimmung vom Jahre 1902, daß nur zweijährige Blätter zulässig seien, wieder aufheben würde!

3. Das Referat der soeben genannten Herren war gefolgt von einem Vortrag, den E. M. Houghton aus Detroit (Michigan) hielt[2]). Houghton hat sich schon vom Jahre 1894 an mit der physiologischen Prüfung der Herzmittelgruppe beschäftigt und

---

[1]) Englischer Separat-Abdruck.

[2]) Lancet, June 19, 1909, pag. 1744.

mehrere Arbeiten darüber veröffentlicht, deren Inhalt er jetzt zusammenfaßte. Im Jahre 1898 war seine Methode soweit ausgebildet, daß er sie seitdem unverändert gebraucht hat. Sie besteht wesentlich in folgendem. Von zwei Gruppen von Fröschen, die alle möglichst gleich groß sind, wird die eine mit der Testlösung, die andere mit der zu prüfenden Lösung, in gleichen Konzentrationen, injiziert. Die Dosen bilden eine Reihe von geringerer bis zu größerer Stärke, aber bei der einen Froschgruppe genau ebenso wie bei der anderen. (Nebenbei bemerkt, führt er die Injektionsnadel durch das Maul in den abdominalen Lymphsack.) Nach 12 Stunden wird bei jeder Gruppe die Zahl der Toten notiert. Zu jeder Prüfung ist natürlich eine mehrfache Wiederholung nötig mit enger werdenden Dosengrenzen, so daß gewöhnlich vier Tage für eine Prüfung gebraucht werden. Allerdings können ja mehrere Proben gleichzeitig untersucht werden.

Bezüglich der Frösche gibt er den zweckmäßigen Rat, sie durch Wägung von vornherein in Gruppen zu teilen, in denen die Tiere um nicht mehr als 3 g voneinander abweichen; dann nimmt man zu parallelen Prüfungen nur Frösche aus einer Gruppe. Dadurch wird es möglich, sie bis zu 10 g herab zu benutzen.

Die Methode ist insofern bequem, als die Tiere, während das Gift wirkt, keiner Beobachtung bedürfen. Aber leider erkennt man dabei nicht, ob der Tod durch das Gift oder aus anderen Gründen erfolgt ist. Dieser Nachteil wird ausgeglichen durch die Zahl der Versuche; denn zu jeder Prüfung dienen etwa 20 Tiere. Ein solcher Massenbedarf ist freilich auch kein Vorteil. Wenn aber ein großer Ueberfluß an Tieren vorhanden ist, so kann man zweifellos gute Resultate mit der Methode erzielen.

Houghton schlägt vor, als pharmakologischen Maßbegriff für alle Herztonika „a heart tonic unit“ (H. T. U.) festzulegen. Es soll die reziproke Zahl sein zu der für 1 g Froschgewicht gefundenen tödlichen Minimaldosis (M. F. D.); später hat er $^1/_{10}$ dieser Zahl vorgeschlagen[1]). Der Vorschlag klingt bestechend. Weil aber dazu die allgemeine Annahme seiner 12 Stunden-Methode die Vorbedingung sein würde, die voraussichtlich niemals erfüllt wird, so hat der Vorschlag praktisch nur geringe Bedeutung. Ganz unpraktisch ist jedoch der weiter von Houghton angeschlossene Gedanke, daß jene „Einheiten“ auch zu therapeutischen Maßbestimmungen verwendet werden könnten[2]). Die Wirkungsgrade

[1]) Lancet, Oct. 16, 1909, pag. 1174.
[2]) Pharmaceutical Journal, Oct. 16, 1909.

beim Frosch gehen, sobald es sich um Herztonika von verschiedener Art oder von verschiedener Herstellung handelt, den Wirkungsgraden am Menschen nicht parallel; ein solches Vorgehen, das mit der in Deutschland auch schon vorgeschlagenen „Dosierung nach Froscheinheiten" verwandt ist, hätte also für die pharmazeutisch ärztliche Praxis nur Verwirrung zur Folge[1]).

4. Ausgangs Juli 1909 berichtete in der British Pharmaceutical Conference zu Newcastle-on-Tyne der Arzt W. Martin über seine Erfahrungen bei der physiologischen Prüfung von Drogen, wobei er besonders auf die Herztonika einging[2]). Zu seinen Untersuchungen an diesen hatte er eine 2 Stunden-Methode gewählt, ähnlich der, die bei uns von Ziegenbein und Siebert benutzt worden war. Daß er bei dieser ganz langsamen Stillstellung des Herzens von einem „quick-kill-standard" sprechen kann (S. 151), ist schwer verständlich. Allerdings könnte man nach seinen Quellenangaben denken, daß er nur die englisch-amerikanischen Autoren, d. h. nur diejenigen Methoden kennen gelernt hat, die mit den längsten Fristen arbeiten. Obgleich ich mit Ueberzeugung die kurzzeitige Methode vorziehe, erkenne ich gerne an, daß bei genügender Uebung auch mit der 2 Stunden-Methode gute Resultate gewonnen werden können. Martin pflegt übrigens nicht das Herz zu beobachten, sondern den freisitzenden Frosch, bis dieser auf äußere Reize (Kneifen) keine Bewegung mehr zeigt; dann soll durch das Mikroskop an der Schwimmhaut der Zeitpunkt gesucht werden, wann die Zirkulation aufhört.

Auch Martin hat gefunden, daß scharf getrocknete Blätter jahrelang ihre Wirksamkeit behalten. Bezüglich der schlechten Haltbarkeit der Digitalistinktur und der guten Haltbarkeit der Strophanthustinktur stimmen seine Feststellungen mit denen von Houghton und mir überein. Bei Tinct. Scillae hat er eine frühzeitige Abschwächung gefunden, die aber nur einen geringen Grad erreichen soll. Durch Erwärmung hat er die Frösche nur wenig beeinflussen können; ob das allein an den langen Reaktionszeiten lag oder ob die Temperaturen nicht hoch genug waren, oder ob beides zusammen wirkte, ist nicht erkennbar.

Bezüglich der Einführung von physiologisch titrierten Präparaten in die Pharmakopöe Englands äußerte er sich mit einem Kleinmut, der nur begreiflich ist aus dem dortigen sonderbaren Tierversuch-Gesetz. — Aus der anscheinend kurzen Dis-

---

[1]) Vergl. Med. Klinik 1909, No. 27, S. 1007.

[2]) Pharmaceutical Journal, July 31, 1909, pag. 149 ff.

kussion ist zu erwähnen, daß Haynes (Cambridge), der Houghtons Methode benutzt, hierbei ebenfalls zu jeder Prüfung ungefähr zwei Dutzend Frösche für erforderlich hält[1])!

5. Im Februar d. J. hat ein Kopenhagener Arzt P. Liebmann in einer dänischen Zeitschrift berichtet, daß er meine Methode versucht habe[2]). Nach seinen Zitaten scheint es, daß die letzte meiner Arbeiten, die ihm vorgelegen hat, die von 1903 war; es war ihm also wohl auch der Zeitdurchschnitt von 9—11 Minuten, den ich schon 1906 forderte, noch unbekannt. Weil er infolgedessen den vollen Valor, den die Testproben zeigen müssen, nicht finden konnte, hat er das zum Teil zu erklären gesucht durch eine geringere Empfindlichkeit der dänischen Frösche. Dabei bezieht er sich auf Sophie Lutzkaja, die dasselbe von Fröschen der Schweiz angenommen hatte, eine Ansicht, die ich schon im vorigen Jahre als vermutlich unrichtig bezeichnet habe[3]). Auch von den dänischen Fröschen ist mir eine Minderempfindlichkeit unwahrscheinlich*). Es kommt eben ganz darauf an, daß die äußeren Bedingungen günstig eingestellt sind. Weil seine Tiere also zufolge der Versuchsanordnung zu langsam resorbiert haben, so daß zu viel von der Injektionsmenge in den Oberschenkelsäcken zurückblieb, hat er zu allerlei Auskunftsmitteln gegriffen, die nicht zweckmäßig sind. Ich erwähne sie nur, weil noch andere darauf verfallen könnten. Er wählte zur Einspritzung den Rückenlymphsack; aber von ihm aus geschieht nach meiner Erfahrung die Resorption keineswegs schneller. Dann verminderte er die Flüssigkeit auf $^1/_{85}$ des Froschgewichts; aber damit wird eine volle Resorption in kurzer Zeit auch nicht erzielt. Weil dabei außerdem die kurzen Reaktionszeiten garnicht mehr vorkommen, so daß der Kammerstillstand niemals mit der nötigen Schärfe eintritt, so suchte Liebmann auch eine neue Endreaktion. Er nahm aus dem Stadium der Peristaltik einen Zeitpunkt, den er als das „Blinken" des Ventrikels bezeichnet und den man freilich bei Reaktionen über 15 Minuten oft gut beobachten kann. Aber die

[1]) Chemist and Druggist, July 31, 1909, pag. 215.

[2]) Hospitalstidende No. 5, 1910.

[3]) Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 7. Bd., 1909.

*) Inzwischen habe ich Mitte Mai d. J. einige dänische Frösche erhalten und mit der Testprobe bei 20° auf dem Kasten untersucht. Sie zeigten tatsächlich gegenüber den hiesigen eine geringere Empfindlichkeit; diese konnte aber leicht zum Normalen gebracht werden durch eine $1\frac{1}{2}$° höhere Erwärmung. Vielleicht besteht der Unterschied nur im Frühling als Folge des längeren Winters in Dänemark.

Sicherheit dieses Termins steht hinter der des Kammerstillstandes bei meiner kurzen Durchschnittszeit weit zurück (vergl. hier S. 363). — Wer den scharfen Schluß der Kammertätigkeit nach genauer Befolgung meiner Regeln gesehen hat, und ich habe ihn schon manchem gezeigt, dem fällt es garnicht ein, an derartige Abänderungen zu denken.

6. Als die vorstehenden Ausführungen schon abgeschlossen waren, ist noch von O. Schmiedeberg in Straßburg, dessen grundlegende Arbeiten über die Digitalischemie aus den Jahren 1874—1882 allbekannt sind, auch zur vorliegenden Frage eine Untersuchung erschienen[1]). Einleitend bestätigt er die Notwendigkeit, daß „stets Blätter von gleichem pharmakologischem Wirkungswert zur Anwendung kommen" als „sichere Grundlage für die zweckmäßigste Dosierung". Ebenso entspricht seine Meinung über den Gebrauch irgend welcher „Einheiten" durchaus meinen früher geäußerten Ansichten. Wenn das Wirkungsverhältnis zwischen Digitalisblättern und einem anderen Präparat nach irgend einer Methode am Tier gemessen ist, so sind auch für ihn die gewonnenen Zahlen nicht absolute Werte, sondern nur „Hilfsgrößen", die die Arbeit im Laboratorium erleichtern, aber zur Berechnung der Dosen am Krankenbett nicht dienen können.

Die Vergleichung mit Strophanthinlösungen ist nun von Schmiedeberg verwendet worden, um drei verschiedene, aber mit der gleichen Aufschrift „Fol. Digit." (nicht titrata), „Valor 4,0" bezeichnete Blätterproben zu prüfen, die ihm durch das Kaiserliche Gesundheitsamt zugegangen waren. Die Untersuchungen wurden unter seiner Leitung durch seinen zweiten Assistenten R. Krailsheimer ausgeführt, der auch die nötige Vorarbeit übernommen und veröffentlicht hatte[2]). Die Proben stammten von Caesar & Loretz, wie mir die Firma auf Anfrage bestätigt hat; sie waren von mir geprüft und gleich stark gefunden worden. Nach der in Straßburg benutzten Methode verhielten sich die Mengen, die von den drei Proben A, B, C nötig waren, um am isolierten Froschherzen die gleiche Wirkung zu erzielen, zueinander wie 100: 134: 100. Es fragt sich nun, wie die Abweichung der Probe B um etwa 30% zu erklären ist? Am wahrscheinlichsten ist es mir, daß die Proben tatsächlich einander gleichwertig waren, und daß eine klinische Prüfung das auch erweisen würde. Man könnte aber auch sagen: wenn der

[1]) Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol., 62. Bd., 1910, S. 305.
[2]) Ebendaselbst S. 296.

Fehlerspielraum, ohne den es keine physiologische Prüfung gibt, bei der Schmiedeberg'schen Methode ebenso wie bei meiner 10% beträgt, so könnte ja ein Zusammentreffen beider nach derselben Seite schon 20% Unterschied, d. i. etwa die Zahl 122 in obiger Reihe hervorrufen. Den Rest könnte man dadurch erklären, daß zur Herstellung der Lösungen dort Fließpapier benutzt wurde, über dessen störenden Einfluß ich mich im vorigen Aufsatz geäußert habe (2a). Doch, wo so viele Zufälle in Betracht kommen, ist eine sichere Erklärung unmöglich. Sicher ist aber zweierlei. Zunächst hat jener abweichende Befund keinen Bezug auf die Folia „titrata", die eine gleichmäßige Mischung aus den gesamten guten Ernteerträgen darstellen und den gleichbleibenden Normalwert besitzen. Zweitens genügt der einzelne Befund nach einer sonst noch nicht erprobten Methode nicht im geringsten, um die Richtigkeit der These Schmiedeberg's zu beweisen, daß das Verfahren, den Wirkungswert von Digitalisblättern durch Einspritzung eines Aufgusses unter die Haut von Fröschen festzustellen, nicht zum Ziele führen könne.

Daß die bisherigen Injektionsmethoden, die sich zum Teil viele Jahre hindurch gut bewährt haben, sämtlich unbrauchbar sein sollten und nur eine erst seit einem halben Jahre am isolierten Herzen aufgestellte Methode richtig sein sollte, ist von vornherein sehr unwahrscheinlich. Die nach Schmiedeberg's Meinung schwerwiegenden Einwände gegen die anderen Methoden, besonders gegen meine, sind fast lediglich theoretischer Natur.

Zuerst soll eine erheblich größere Menge der wirksamen Bestandteile in einen 1% igen Aufguß übergehen als in meinen 10% igen; denn der letztere sei damit „gesättigt". Aber ich habe schon Infuse von 1:10 verdünnt ad 100, einnehmen lassen, und die Wirkung war dieselbe, wie wenn sie sogleich 1:100 hergestellt worden wären. Andererseits habe ich früher wiederholt und einmal auch im letzten Jahre von Blätterproben mit Werten um 3,5 herum das 10% ige und das 20% ige Infus nebeneinander an Fröschen untersucht; jedesmal hatten die ganzen Dosen des ersteren dieselbe Wirkung wie die halben Dosen des letzteren. Das wäre unmöglich, wenn ein 10% iges Infus schon gesättigt wäre. Nach diesen Erfahrungen muß ich sagen: das mit einer Extraktionsdauer von 30 Minuten bereitete 10% ige, durch feines Leinen gepreßte Infus enthält kaum weniger von den wirksamen Bestandteilen als das 1% ige; manchmal enthält aber vielleicht letzteres weniger, wenn es durch Fließpapier filtriert wurde. Natürlich wird man, wie Schmiedeberg will, durch Nachspülen noch etwas aus dem

Blätterrest ausziehen können; aber dadurch wird das Verfahren nur komplizierter und die Gleichmäßigkeit geringer.

Gegenüber dem zweiten Einwurf bezüglich der „Resorption" habe ich schon im vorigen Aufsatz (S. 358 u. 359) alles Nötige gesagt. Und was dann drittens die von Schmiedeberg abgelehnte „Proportionalität" zwischen Giftmenge und Zeit betrifft, so hat er die Art, wie ich dieses Verhältnis in den letzten Jahren bewertet habe (vergl. besonders im vorigen Aufsatz den Abschnitt 11), nicht ausreichend berücksichtigt und deshalb unter einer unrichtigen Voraussetzung beurteilt.

Hiernach ist eine merkbare Ungleichmäßigkeit der Ergebnisse meiner Methode weder im allgemeinen wahrscheinlich gemacht noch an dem einen Beispiel erwiesen worden.

Die von Schmiedeberg am Schluß seiner Arbeit gestellte Forderung, daß die für therapeutische Zwecke bestimmten Blätter alle auf den gleichen Wirkungswert gebracht werden müßten, damit die Apotheker und Aerzte „in geeigneter Form und Verpackung" nur „einheitlich wirkende Digitalisblätter zur Verfügung" hätten, wird von mir seit sieben Jahren vertreten; und sie ist sogar, wenigstens fakultativ, seit langem erfüllt in den Folia Digit. titrata, denen nur noch die offizielle Anerkennung fehlt.

Eine pharmakologische Prüfungsmethode ist nur dann vollwertig, wenn ihre Ergebnisse denen der klinischen Beobachtung parallel gehen. Daß das für meine Methode zutrifft, hat die bisherige Erfahrung noch immer gezeigt. Ich bin überzeugt, daß eine ebenso gute Methode auch am isolierten Herzen gewonnen werden kann; aber für die bis jetzt versuchte Lösung der Aufgabe steht die Probe noch aus.

Zusammenfassung.

Die sechs besprochenen Arbeiten haben die Sache der physiologischen Digitalisprüfung in sehr dankenswerter Weise gefördert. Es ist daraus aber nicht hervorgegangen, daß es eine Prüfungsmethode, die der von mir vorgelegten an Sicherheit und praktischem Wert überlegen wäre, jetzt schon gäbe. Wenn sich aber solche Vorzüge bei einer Methode herausstellen sollten, so würde ich mich unverzüglich daran beteiligen, sie zu würdigen und zu verwerten.

Internationales betreffend Digitalis-Valor und Pharmakopöe.

Von Dr. med. C. Focke in Düsseldorf.

(Eingegangen den 13. V. 1910.)

Die Aufnahme einer physiologischen Prüfungsvorschrift für Digitalisblätter in das Deutsche Arzneibuch kann nur noch eine Frage der Zeit sein. Ich vermute, daß sie gelöst werden wird, sobald eine Prüfungsmethode vorliegt, die auch weniger Geübten sichere Resultate verspricht. Wann das sein wird, ist also noch ungewiß.

Aber Gewißheit besteht heute schon über die Höhe des Valors, den in Zukunft die offizinellen Blätter haben werden. Es liegt kein Grund vor, ihn niedriger zu suchen, als er in den jetzigen Folia titrata enthalten ist; denn je niedriger er ist, um so mehr muß der Kranke von unnötigen Nebenbestandteilen einnehmen. Ihn höher zu wählen, wird im Hinblick auf schlechte Digitalisjahre nicht angehen. Also wird der Valor der Digitalisblätter des Deutschen Arzneibuchs mit größter Wahrscheinlichkeit zwischen 4,0 und 4,5 meiner Wertskala liegen (vergl. oben S. 349).

Nun habe ich kürzlich alle aus England, Frankreich und Deutschland mir erreichbaren erprobten Rezeptvorschriften, in denen Digitalisblätter den entscheidenden Bestandteil bildeten, miteinander verglichen, und zwar aus den ersten zwei Dritteln des vorigen Jahrhunderts, also aus einer Zeit, in der jedes dieser Länder wohl nur Digitalisblätter eigenen Wachstums verbrauchte. Die durchschnittliche Stärke der Rezepte war in den drei Ländern durchaus die gleiche! Daraus kann man schon schließen, daß der durchschnittliche Valor der in England und Frankreich wachsenden Blätter dem durchschnittlichen Valor unserer deutschen Blätter gleich ist. Aus den Verhältnissen in der Natur folgt also, daß der künftige deutsche Valor der Folia Digitalis auch der europäische sein wird. Wenn darüber auch noch manches Jahr vergehen dürfte, so wird das doch mit Notwendigkeit kommen.

In der vorliegenden Frage am weitesten mit uns vorgeschritten sind die Vereinigten Staaten von Nordamerika. Bei ihnen liegen wohl auch keine Gründe vor, die sie abhalten könnten, einen auf diesem Gebiete einmal erkannten Vorteil in die Wirklichkeit zu

übertragen, sobald es möglich ist. Worth Hale, den ich im vorhergehenden Aufsatz genannt habe, hat es schon im August 1909 zu Los Angeles als sehr wünschenswert erklärt, daß die nächste amerikanische Pharmakopöe eine bestimmte Prüfungsmethode festlegen möchte[1]). Da aus diesem Vortrage weiter hervorgeht, daß die in Amerika akklimatisierten Digitalispflanzen den europäischen noch nicht gleichwertig sind, so folgt daraus, daß in Amerika vorläufig die europäische, d. h. wesentlich deutsche Blättereinfuhr nicht entbehrt werden kann. Es ist nun wohl nicht anzunehmen, daß die Amerikaner es für nötig halten sollten, selbst erst noch durch vieljährige Versuche den durchschnittlichen Valor der von Europa stets erreichbaren Blätter festzustellen, der bei uns bereits festgestellt ist. Statt dessen liegt es sehr nahe, daß die nordamerikanische Bundesregierung einmal einige Proben „Folia Digit. titr." an Rana pipiens nach derjenigen Methode prüfen ließe, die dort für die beste gehalten wird. Damit wäre der amerikanische Standard gefunden, und sein Wert wäre unserem Valor gleich.

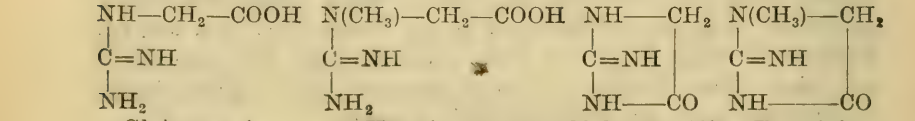
Alles weitere, d. h. der Anschluß anderer Länder und die Heranziehung anderer Präparate, würde schrittweise folgen.

Mitteilungen aus dem pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg.
Von Ernst Schmidt.

225. Ueber das Glykocyamin und das Glykocyamidin[2]).

Von Dr. med. et phil. Martin Schenck.

Das Glykocyamin und das Glykocyamidin, die niedrigeren Homologen des Kreatins und des Kreatinins:

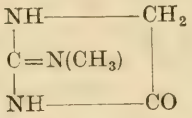


Glykocyamin Kreatin Glykocyamidin Kreatinin

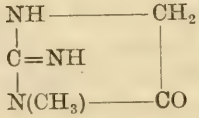
[1]) In der „Section on scientific papers" der „American Pharmac. Association".

[2]) Inaugural-Dissertation, Marburg 1907.

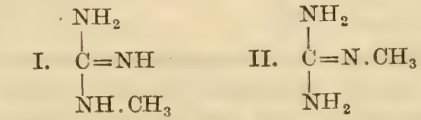
sind zuletzt von G. Korndörfer[1]) eingehend untersucht worden. Durch Methylierung des Glykocyamidins wurde ein Isomeres des Kreatinins erhalten, welchem Korndörfer auf Grund der bei der Spaltung mit Barythydrat entstehenden Produkte: Ammoniak, Methylamin, Glykokoll und Hydantoinsäure, die Formel:



zuerteilte. Da sich dieselben Spaltungsprodukte jedoch auch mit der Formel:



in Einklang bringen lassen, so habe ich auf Veranlassung von Herrn Professor Ernst Schmidt dieses Methylglykocyamidin von neuem dargestellt und auf seine Konstitution geprüft. Eine Entscheidung zwischen den beiden obigen Formeln konnte sich durch die Oxydation mit Kaliumpermanganat treffen lassen, indem ein Methylglykocyamidin der letzteren Art dasselbe Methylguanidin (I) liefern müßte, wie das Kreatinin, während ein Methylglykocyamidin der Korndörfer'schen Formel hierbei das bisher unbekannte Methylguanidin (II) ergeben sollte:



Korndörfer hat zur Darstellung des Glykocyamins das von Nencki und Sieber[2]) vorgeschlagene Verfahren, welches auf der Einwirkung von Glykokoll auf Guanidinkarbonat beruht, in etwas modifizierter Gestalt verwendet. Obschon ich zu dem gleichen Zwecke die von Korndörfer angegebene Darstellungsmethode benutzte, habe ich doch auch versucht, auf anderem Wege zu dieser Verbindung zu gelangen. Der Erfolg war allerdings ein negativer. Immerhin mögen diese Versuche zunächst kurz erwähnt werden.

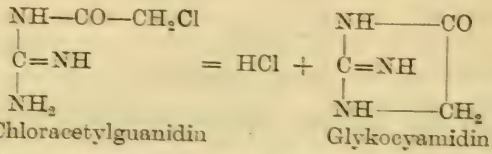
---

[1]) Archiv d. Pharm. **1904**, 620.

[2]) Journ. f. prakt. Chem. Neue Folge **17**, 477.

Ueber die Versuche der Ueberführung des Glycinamids in Glykocyamidin durch Einwirkung von Jodcyan ist bereits früher berichtet (siehe Arch. d. Pharm. 1909, S. 512 ff.).

Korndörfer hat bereits versucht, das Chloracetylguanidin durch Abspaltung von Chlorwasserstoff in Glykocyamidin zu verwandeln (l. c.):



Chloracetylguanidin — Glykocyamidin

jedoch wurde dieses Ziel weder durch Behandlung mit alkoholischem Ammoniak, noch durch Kochen mit Pyridin erreicht. Ich habe mit dieser leicht zugänglichen Verbindung in derselben Richtung ebenfalls einige Versuche angestellt, ohne jedoch dabei zu dem Glykocyamidin zu gelangen.

Das für diese Zwecke erforderliche Chloracetylguanidin stellte ich nach den Angaben von Korndörfer (l. c.) dar. Dasselbe bildete farblose, bei 178—180° schmelzende Nadeln, Korndörfer gibt als Schmelzpunkt 178° an.

1. 0,2262 g lieferten durch direkte Fällung mit Silbernitrat 0,1880 g AgCl.

2. 0,2127 g lieferten 0,1764 g AgCl.

	Gefunden:		Berechnet für
	1.	2.	$C_3H_6ClN_3O.HCl$:
HCl	21,13	21,09	21,19%

Zur Ueberführung des Chloracetylguanidins in Glykocyamidin wurde zunächst 1 g des salzsauren Salzes in Methylalkohol gelöst und diese Lösung mit so viel methylalkoholischer Kalilauge von etwa 10% versetzt, daß auf 1 Mol. der Chloracetylverbindung 2 Mol. KOH in Anwendung kamen, und hierauf das Gemisch auf dem Dampfbade längere Zeit zum Sieden erhitzt; nach dem Erkalten wurde vom Ungelösten (KCl) abfiltriert und das Filtrat bei gelinder Wärme zur Trockene verdunstet. Den Trockenrückstand nahm ich mit Methylalkohol auf, wobei noch etwas Chlorkalium (und wenig organische Substanz) zurückblieb, und verdunstete die Lösung von neuem. Dann wurde nochmals mit Methylalkohol aufgenommen und die nach abermaligem Verdunsten des Filtrates restierende Masse in wenig Wasser gelöst. Zusatz von Quecksilberchloridlösung und festem Natriumacetat bewirkte keine Spur von Fällung, ein Zeichen dafür, daß Glykocyamidin nicht vorhanden war.

Versetzt man eine wässerige Lösung des salzsauren Chloracetylguanidins mit wässeriger Quecksilberchloridlösung und festem Natriumacetat, so bleibt die Flüssigkeit zunächst vollständig klar, nach einigem Stehen aber und besonders beim Erwärmen tritt allmählich eine Trübung und schließlich die Bildung eines reichlichen Niederschlages ein. In der Hoffnung, daß hierbei Glykocyamidin entstanden sein könnte, habe ich die erhaltene Fällung nach gutem Auswaschen in Wasser aufgeschwemmt und in der Wärme durch H_2S zersetzt. Das stark eingeengte Filtrat vom Schwefelquecksilber schied auf Zusatz von Platinchlorid nach einiger Zeit im Exsikkator spärliche Krystalle aus, die beim Erhitzen im Schmelzröhrchen sich allmählich schwärzten und bei ca. 275° vollständig zersetzten. Vermutlich handelte es sich dabei um das Chloroplatinat des Guanidins, welches aus der Chloracetylverbindung abgespalten worden war.

Auch durch Erhitzen einer alkoholischen Lösung von salzsaurem Chloracetylguanidin mit alkoholischem Quecksilberchlorid und festem Natriumacetat am Rückflußkühler erhielt ich eine reichliche Fällung der obigen Quecksilberverbindung. Diese Fällung wurde ebenfalls durch Schwefelwasserstoff zerlegt, aber auch hier ließ sich in dem Filtrat vom Schwefelquecksilber die Anwesenheit von Glykocyamidin nicht nachweisen.

Die zu den folgenden Versuchen verwendete Guanidinessigsäure stellte ich nach der von Nencki und Sieber[1]) angegebenen Methode dar. Die hierbei erhaltenen, vereinigten Fällungen von Glykocyamin wurden aus Wasser umkrystallisiert und schließlich in das Chlorhydrat verwandelt. Das letztere schmolz, im Einklang mit den Angaben von Korndörfer (l. c.), bei 191°.

0.4760 g Substanz verloren bei 100° nichts an Gewicht und gaben 0,4408 g AgCl.

Gefunden:	Berechnet für Glykocyamin-Chlorhydrat $C_3H_7N_3O_2.HCl$:
Cl 22,90	23,08%

Salzsaures Glykocyamidin wird nach Korndörfer (l. c.) durch Quecksilberchlorid bei Gegenwart von Natriumacetat gefällt; behandelt man eine Lösung von Glykocyamin-Chlorhydrat in der gleichen Weise, so tritt zunächst, vorausgesetzt, daß die Konzentration nicht allzu stark ist, keine Veränderung ein, nach einigem Stehen in der Kälte zeigt sich jedoch eine Trübung, die sich allmählich zu einer weißen Fällung verdichtet. Besonders reichlich tritt letztere auf, wenn man das Gemisch erwärmt.

[1]) Journ. f. prakt. Chem. Neue Folge 17, 477.

Da es sich bei der Bildung dieses Niederschlages möglicherweise um eine Umwandlung des Glykocyamins in Glykocyamidin handeln konnte, habe ich eine solche Quecksilberfällung untersucht. Nach gutem Auswaschen wurde der Niederschlag in Wasser aufgeschwemmt und mit H_2S in der Wärme zersetzt. Das stark eingeengte Filtrat vom Schwefelquecksilber blieb auf Zusatz von Platinchlorid zunächst klar; allmählich schieden sich jedoch prismenförmige Krystalle aus, die sich bei 198° zersetzten. Korndörfer gibt als Zersetzungspunkt für Glykocyaminchloroplatinat 198—200° an.

0,3080 g Substanz verloren, bei 100° getrocknet, 0,0162 g an Gewicht. Gefunden 5,26% H_2O.

0,2918 g, bei 100° getrocknet, gaben 0,0880 g Pt. Gefunden 30,16% Pt.

Für Glykocyaminplatinchlorid berechnet sich:

$(C_3H_7N_3O_2.HCl)_2PtCl_4 + 2\,H_2O$: H_2O 5,29%;
$(C_3H_7N_3O_2.HCl)_2PtCl_4$: Pt 30,25%.

Aus der Mutterlauge schieden sich durch erneuten Zusatz von Platinchlorid und vorsichtiges Einengen nur wieder dieselben Krystalle aus. Eine Bildung von Glykocyamidin war unter obigen Bedingungen also nicht erfolgt.

Ebensowenig ließ sich eine derartige Umwandlung beim Erhitzen von salzsaurem Glykocyamin mit ganz konzentrierter, wässeriger Chlorzinklösung konstatieren.

In jüngster Zeit hat Jaffé[1]) gefunden, daß zur Gewinnung kleiner Mengen von Glykocyamidin lange fortgesetztes Kochen von Glykocyamin mit verdünnter Salzsäure am aufsteigenden Kühler genügt. Auch ich habe einen kleinen Teil des von mir später zu weiteren Versuchen verwendeten Glykocyamidins nach dieser Methode erhalten, indem ich salzsaures Glykocyamin mit der 20 fachen Menge 12,5% iger Salzsäure 24 Stunden lang am Rückflußkühler erhitzte. Es wurde dann die überschüssige Salzsäure zunächst durch Eindampfen größtenteils verjagt und schließlich durch Neutralisieren mit NaOH vollständig entfernt. Aus der mit Essigsäure schwach angesäuerten Lösung wurde hierauf das gebildete Glykocyamidin durch Quecksilberchlorid und festes Natriumacetat ausgefällt. Man muß hierbei die Quecksilberfällung möglichst bald absaugen, da bei längerem Stehen sich auch ein Teil des unveränderten Glykocyamins mit ausscheidet. Die Ausbeute war jedoch bei diesem Versuch, wie zu erwarten, eine sehr bescheidene.

[1]) Zeitschr. f. physiolog. Chem. 48, 438.

Auch durch Erhitzen von Glykocyaminchlorhydrat mit der 10 fachen oder 20 fachen Menge 12,5% iger Salzsäure im zugeschmolzenen Rohre bei Dampfbadtemperatur ließ die Ausbeute an Glykocyamidin sich nicht steigern. Die Abscheidung des gebildeten Glykocyamidins geschah auch hier teilweise mit Hilfe der Quecksilberverbindung, teilweise bediente ich mich hierzu der schwer löslichen Chlorzinkverbindung. Letzteres erfolgte in der Weise, daß ich das Reaktionsgemisch, um die Salzsäure möglichst vollständig zu verjagen, bis zur Trockne eindampfte, hierauf den Rückstand mit absolutem Alkohol und wenig Wasser aufnahm und der Flüssigkeit gesättigte absolut-alkoholische Chlorzinklösung zusetzte. Alsbald schieden sich krystallinische Massen aus, die nach einiger Zeit abgesaugt wurden; aus dem Filtrat schieden sich nach längerem Stehen noch geringe Mengen eines krystallinischen Produktes aus, welches aber nur wenig organische Substanz enthielt und vielleicht in der Hauptsache nur aus basischem Zinksalz bestand.

Die Gewinnung des Glykocyamidinchlorhydrats aus der Quecksilberverbindung geschah in bekannter Weise durch Zersetzen mit H_2S. Aus dem stark eingeengten Filtrat vom Schwefelquecksilber schied sich beim Erkalten dann das Chlorid krystallinisch ab. Die erhaltenen Krystalle wurden nach dem Umkrystallisieren aus Wasser analysiert:

0,3797 g, bei 100° getrocknet, gaben 0,3953 g AgCl.

Gefunden:	Berechnet für $C_3H_5N_3O.HCl$:
Cl 25,74	26,14%

Aus der Chlorzinkverbindung wurde das freie Glykocyamidin direkt durch Behandlung mit frisch gefälltem Bleihydroxyd erhalten. Zu diesem Zweck wurde die Chlorzinkfällung in heißem Wasser gelöst und der Lösung Bleihydroxyd im geringen Ueberschuß zugesetzt. Nach dem Erkalten wurde vom Chlorblei bezw. Blei- und Zinkhydroxyd abgesaugt und aus dem Filtrat die letzten Reste von Chlor und Zink durch Silberoxyd[1]) entfernt. Das Filtrat lieferte alsdann auf starkes Einengen nach dem Erkalten direkt die freie Base.

Bei den beschriebenen Versuchen erhielt ich aus 40 g Glykocyaminchlorhydrat jedoch nur wenig mehr als 2 g freies Glykocyamidin in reinem Zustande.

---

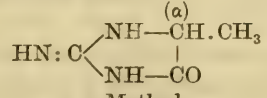
[1]) Ein Ueberschuß an Silberoxyd ist zu vermeiden, da eventuell Lösung von Silber erfolgt, das dann durch H_2S wieder entfernt werden muß.

Da sich auch durch Einwirkung von rauchender Salzsäure bei 140° größere Mengen von salzsaurem Glykocyamin nur sehr schwer quantitativ in salzsaures Glykocyamidin überführen lassen (Korndörfer, Arch. d. Pharm. 1904, S. 631), so ist die Anwendung des alten Strecker'schen Schmelzverfahrens für die Darstellung von größeren Mengen von Glykocyamidin daher mehr zu empfehlen. Ich habe mich daher später nur noch dieser Methode bedient. Hält man die von Korndörfer (l. c. S. 634) für das Strecker'sche Verfahren vorgeschriebenen Bedingungen genau ein, so sind die Ausbeuten an Glykocyamidin durchaus befriedigend.

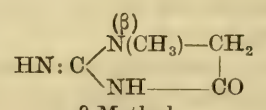
Salzsaure Guanidinessigsäure wurde hierzu in weiten Reagenzgläsern im Schwefelsäurebade vorsichtig auf 160—170° erhitzt. Das Salz schmolz hierbei zunächst zu einer tiefrot gefärbten Flüssigkeit, die nach einiger Zeit wieder fest wurde. Bei diesem Punkte wurde das Erhitzen unterbrochen, die erkaltete Schmelze alsdann in Wasser gelöst und die Lösung mit frisch gefälltem Bleihydroxyd in der Wärme behandelt, bis alle Salzsäure entfernt war. Aus dem Filtrat vom Chlorblei wurde das in geringer Menge gelöste Blei durch H_2S gefällt, hierauf das Filtrat vom Schwefelblei stark eingeengt und zur Krystallisation aufgestellt. Es schieden sich alsdann bräunlich gefärbte Warzen von Glykocyamidin, sowie lange, helle, durchsichtige Nadeln von unveränderter Guanidinessigsäure aus. Beide Formen ließen sich leicht trennen. Zur Trennung des Glykocyamidins vom Glykocyamin kann man natürlich auch Quecksilberchlorid und Natriumacetat verwenden, nur empfiehlt es sich dann, die Fällung möglichst bald abzusaugen (vergl. oben).

Methylglykocyamidin.

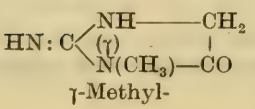
Korndörfer (l. c.) hat beim Methylieren von freiem Glykocyamidin einen Körper erhalten, der nicht identisch mit Kreatinin war, sich vielmehr als ein Isomeres desselben erwies. Für ein einfach methyliertes Glykocyamidin kommen vier Möglichkeiten in Betracht:



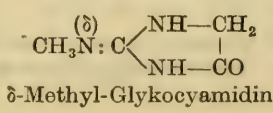
α-Methyl-
(α-Alakreatinin)



β-Methyl-
(Kreatinin)

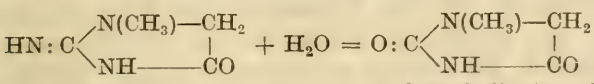


γ-Methyl-

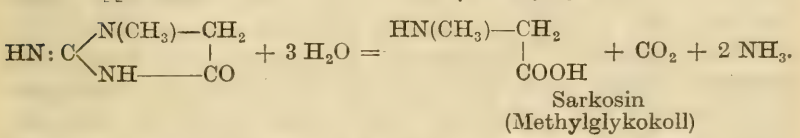


δ-Methyl-Glykocyamidin.

Da das α-Alakreatinin als direktes Methylierungsprodukt des Glykocyamidins nicht entstehen kann, Kreatinin hierbei nicht gebildet wurde, so konnte es sich bei dem erhaltenen Produkte also nur noch um die γ- oder δ-Verbindung handeln. Korndörfer suchte diese Frage durch Spaltung des Methylglykocyamidins mit Barythydrat zu entscheiden. Nach Neubauer[1]) liefert Kreatinin (ebenso wie auch Kreatin) bei der Spaltung mit Barytwasser Ammoniak, Sarkosin und β-Methylhydantoin:



Kreatinin — β-Methylhydantoin



Sarkosin (Methylglykokoll)

Bei der Barytspaltung eines γ-Methylglykocyamidins können dementsprechend Ammoniak, Methylamin, Glykokoll und γ-Methylhydantoin als Spaltungsprodukte erwartet werden, während eine δ-Verbindung die Möglichkeit zur Bildung von Ammoniak, Methylamin, Glykokoll und Hydantoin, bezw. bei vorsichtiger Hydrolyse von Methylamin und Hydantoin bietet.

Korndörfer erhielt als Spaltungsprodukte: Ammoniak, Glykokoll, Methylamin und Hydantoinsäure und entschied sich daher, unter Berücksichtigung des bei dem Kreatinin beobachteten Spaltungsvorganges, für die Annahme der δ-Stellung der Methylgruppe.

Ein anderer Weg zur Entscheidung der vorliegenden Frage war in dem Verhalten des Methylglykocyamidins bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat gegeben. Das Kreatinin liefert unter diesen Bedingungen (neben Oxalsäure) Methylguanidin[2]). Das gleiche Methylguanidin war bei der Oxydation eines γ-Methylglykocyamidins zu erwarten, während die δ-Verbindung ein methyliertes Guanidin von der Formel $CH_3N{:}C(NH_2)_2$ liefern mußte. In der Hoffnung, dieses bisher noch nicht bekannte Methylguanidin zu erhalten und zugleich hierdurch die Annahme von Korndörfer zu bestätigen, habe ich Oxydationsversuche mit der Korndörfer'schen Verbindung vorgenommen.

---

[1]) Ann. d. Chem. **137**, S. 288.

[2]) Neubauer, Ann. d. Chem. **119**, 46.

Das Methylglykocyamidin wurde nach den Vorschriften Korndörfer's gewonnen, indem ich 5,7 g Glykocyamidin (nach Strecker dargestellt und noch mit geringen Mengen von unverändertem Glykocyamin gemischt) mit 22 ccm Methylalkohol und 7,2 g Jodmethyl im zugeschmolzenen Rohr mehrere Stunden lang im Wasserbade erhitzte. Ein geringer Teil blieb hierbei ungelöst zurück; derselbe wurde abfiltriert und mit Methylalkohol gewaschen. Die rotgefärbte, methylalkoholische Lösung dampfte ich hierauf auf dem Wasserbade zur Trockne ein und krystallisierte den rotbraunen Rückstand aus Wasser um. Die von der spärlichen Mutterlauge getrennten Krystalle wurden von neuem in Wasser gelöst — Zusatz von wenig schwefliger Säure war fast ohne Einfluß auf die rote Färbung —, aus der Lösung mit frisch gefälltem Chlorsilber das Jod entfernt, das Filtrat vom Jodsilber alsdann stark eingeengt und schließlich im Exsikkator über Aetzkalk fast vollständig zur Trockne gebracht. Die ausgeschiedenen, immer noch rötlich gefärbten Nadeln wurden mit wenig Alkohol, der aber die Rotfärbung kaum beseitigte, behandelt, dann zwischen Filtrierpapier abgepreßt und analysiert:

0,3059 g gaben, bei 100° ohne Gewichtsverlust getrocknet, 0,2911 g AgCl.

Gefunden:	Berechnet für $C_4H_7N_3O.HCl$:
HCl 24,2	24,37%

Bei einer weiteren Darstellung des Methylglykocyamidins verfuhr ich in ähnlicher Weise wie bei dem ersten Versuch. Auch hier blieb beim Erhitzen ein Teil ungelöst zurück; die methylalkoholische Lösung wurde zur Trockne verdunstet, der Trockenrückstand in gewöhnlichem Alkohol gelöst und die Lösung auf dem Dampfbad einige Zeit mit wenig rotem Phosphor, zur Entfernung von etwa vorhandenem freien Jod, behandelt. Die rotgefärbte Flüssigkeit hellte sich dabei jedoch nur wenig auf. Sie wurde daher abermals zur Trockne verdunstet, der Rückstand dann mit Wasser aufgenommen und die Lösung mit Tierkohle gekocht. Auf diese Weise erhielt ich eine vollständig farblose Lösung, welche nach dem Konzentrieren ein fast rein weiß gefärbtes, aus nadelförmigen Krystallen bestehendes Produkt lieferte:

0,2600 g verloren bei 100° nichts an Gewicht und gaben 0,3502 g AgJ.

Gefunden:	Berechnet für Methylglykocyamidinjodid $C_4H_7N_3O.HJ$:
HJ 52,98	53,05%

Die Hauptmenge dieses Jodids wurde alsdann wieder in Wasser gelöst, die Lösung durch Behandeln mit Silbersulfat vom Jod befreit und das Methylglykocyamidinsulfat enthaltende Filtrat vom Jodsilber, nach Entfernen des in Lösung gegangenen Silbers durch H_2S, hierauf direkt zum Oxydationsversuch verwendet.

Die Oxydation selbst wurde nach den von Neubauer[1]) angegebenen Vorschriften ausgeführt, nur erfolgte die Isolierung des gebildeten Methylguanidins in etwas anderer Weise.

Das beim ersten Methylierungsversuch erhaltene Chlorid (entsprechend ca. 2 g freier Base) wurde für die Oxydation in Wasser gelöst, aus der Lösung durch frisch gefälltes Silberoxyd das Chlor entfernt, das Filtrat vom AgCl bezw. überschüssigen Ag_2O hierauf mit verdünnter Schwefelsäure schwach angesäuert und durch Einleiten von H_2S von geringen Mengen gelösten Silbers befreit. Das Filtrat vom Schwefelsilber wurde schließlich durch Einengen auf ca. 100 ccm gebracht, mit 1 ccm 50%iger Kalilauge versetzt und unter Erwärmen auf 50—60° solange mit konzentrierter, wässeriger Kaliumpermanganatlösung (1 : 20) behandelt, bis bei dieser Temperatur eine deutliche Rötung der Flüssigkeit längere Zeit bestehen blieb. Durch Zusatz von einigen Tropfen Alkohol wurde dann die Rotfärbung beseitigt, die Flüssigkeit vom Manganschlamm abgesaugt, letzterer mit heißem Wasser nachgewaschen und hierauf das Filtrat und das Waschwasser nach Neutralisieren mit verdünnter H_2SO_4, zur Trockne verdunstet.

Den Trockenrückstand extrahierte ich mehrmals mit warmem Alkohol und dampfte die vereinigten alkoholischen Extrakte wieder vollständig ein. Schließlich wurde mit wenig Wasser aufgenommen und der Lösung Platinchlorid zugegeben. Bei vorsichtigem Konzentrieren der Platinlösung schied sich ein Salz ab, das nach dem Umkrystallisieren aus Wasser in gut ausgebildeten, tafelförmigen Krystallen resultierte. Im Schmelzröhrchen erhitzt, verhielt sich dieses Salz fast ebenso wie das Chloroplatinat eines synthetischen Methylguanidins, welches von der Firma Dr. Schuchardt-Görlitz bezogen und nach den Angaben der Fabrik aus Methylamin und Cyanamid dargestellt worden war: beide Salze schmolzen bei ca. 194—195°, nachdem sie beide etwa 20° früher zu erweichen begonnen hatten. Da die Menge des bei der Oxydation erhaltenen Platinates nur eine geringe war (etwas mehr als 0,2 g), so habe ich sie nicht zur Analyse verwendet, sondern krystallographisch untersuchen lassen. Die Messungen ergaben, daß das vorliegende

[1]) Ann. d. Chem. **119**, 46.

Platinsalz mit den Platinsalzen des synthetisch aus Cyanamid und Methylamin dargestellten, sowie des durch Oxydation aus Kreatinin erhältlichen Methylguanidins zwar eine große Uebereinstimmung zeigte, aber zweifellos mit den genannten beiden Salzen nicht identisch war (vergl. die folgende Abhandlung von A. Schwantke). Da eine Analyse nicht ausgeführt wurde, so läßt sich nicht sagen, was für eine Verbindung vorlag. Ob es sich um ähnliche Verhältnisse handelt, wie ich sie bei der Oxydation von Kreatin (siehe später: Platinsalz aus gleichen Molekülen Kreatininplatinchlorid und Guanidinplatinchlorid bestehend) handelt, muß dahingestellt bleiben.

Das bei dem zweiten Methylierungsversuch in etwas größerer Menge erhaltene Methylglykocyamidin (ca. 7 g freie Base) wurde ebenfalls oxydiert.

Ich dampfte zu diesem Zwecke die oben erwähnte Glykocyamidinsulfatlösung auf ca. 250 ccm ein, setzte 3 ccm 50% iger Kalilauge und unter Erwärmen auf 50—60° wieder so viel 5% iger wässeriger Permanganatlösung zu, bis die Rotfärbung einige Zeit bestehen blieb. Letztere wurde durch einige Tropfen Alkohol beseitigt, dann die Flüssigkeit vom Manganschlamm abgesaugt, dieser mit heißem Wasser ausgewaschen und Filtrat und Waschwasser nach dem Neutralisieren mit verdünnter H_2SO_4 etwas eingeengt. Durch Digerieren mit frisch gefälltem Calciumkarbonat auf dem Dampfbad wurde hierauf die bei der Oxydation entstandene Oxalsäure ausgefällt und das Filtrat vom oxalsauren Kalk zur Trockne verdunstet. Hierbei hinterblieb ein zäher Salzrückstand, der wiederholt mit gewöhnlichem Alkohol ausgekocht wurde. Die vereinigten alkoholischen Extrakte verdampfte ich alsdann zur Trockne, nahm den Rückstand mit Wasser auf, filtrierte von einigen ungelösten Flocken ab und setzte schließlich Goldchloridlösung zu. Nach einiger Zeit schieden sich, neben etwas reduziertem Gold, prismenförmige Krystalle ab, die nach dem Umkrystallisieren aus Wasser bei 199—200° schmolzen.

0,4305 g Substanz verloren bei 100° nichts an Gewicht und gaben 0,2050 g Au (als Schwefelgold ausgefällt).

Gefunden:	Berechnet für Methylguanidinaurat $C_2H_7N_3.HCl.AuCl_3$:
Au 47,62	47,73%

Aus der Mutterlauge des analysierten Salzes erhielt ich noch eine weitere Krystallisation in Nadeln, die denselben Schmelzpunkt: 200°, zeigten.

Aus einem Teil des Goldsalzes wurde in bekannter Weise das Platinsalz dargestellt und in gut ausgebildeten Krystallen erhalten.

Die krystallographische Messung sowohl des Golddoppelsalzes, wie des Chloroplatinats ergab eine vollständige Uebereinstimmung mit den entsprechenden Salzen des Methylguanidins aus Cyanamid und Methylamin bezw. aus Kreatin (siehe die folgende Abhandlung von A. Schwantke).

Zum Vergleiche des aus Methylglykocyamidin erhaltenen Methylguanidins mit dem aus Kreatin erhältlichen, habe ich 5 g Kreatin (aus Fleischextrakt dargestellt) genau unter den gleichen Bedingungen, wie sie bei dem zuletzt beschriebenen Oxydationsversuch eingehalten wurden, mit Kaliumpermanganat oxydiert. Auch hier erhielt ich nach Beseitigung der Oxalsäure etc. ein in Nadeln krystallisierendes Goldsalz.

0,3584 g verloren bei 100° nichts an Gewicht und gaben 0,1703 g Au.

Gefunden:	Berechnet für Methylguanidinaurat:
Au 47,52	47,73%

Beim Erhitzen im Schmelzröhrchen verhielt sich dieses Salz genau ebenso wie das aus Methylglykocyamidin erhaltene: beide Goldsalze schmolzen bei 198—200°. Denselben Schmelzpunkt zeigte auch, wie zu erwarten, ein aus dem Schuchardt'schen Präparat dargestelltes Goldsalz. Analyse dieses Salzes:

0,3211 g verloren bei 100° nichts an Gewicht und gaben 0,1526 g Au.

Gefunden:	Berechnet:
Au 47,52	47,73%

Ein aus demselben Schuchardt'schen Präparat erhaltenes Platinsalz wurde krystallographisch gemessen (siehe folgende Abhandlung von Schwantke).

Bei einer Wiederholung des mit Kreatin angestellten Oxydationsversuches wurde statt des Goldsalzes direkt das Platindoppelsalz hergestellt. Die krystallographische Untersuchung dieses Platinsalzes ergab, daß in demselben zwei verschiedene Formen vorlagen: einmal Krystalle, die mit dem Chloroplatinat des Methylguanidins aus Kreatin bezw. aus Cyanamid und Methylamin identisch waren, daneben aber auch andere Formen von rhombischem Habitus, deren Analyse auf eine Mischung gleicher Moleküle Kreatininplatinchlorid und Guanidinplatinchlorid hinwies:

0,6086 g Substanz, bei 100° getrocknet, gaben 0,2016 g Pt.

Gefunden:	Berechnet für $(C_4H_7N_3O.HCl + CH_5N_3.HCl)PtCl_4$:
Pt 33,13	33,48%

Der Schmelzpunkt dieser Krystalle lag bei 211—213°.

Bei der Ueberführung des Chloroplatinats in das Goldsalz ließen sich in der Tat beide Komponenten voneinander trennen. Es resultierten Blättchen und Nadeln, die durch Auslesen getrennt wurden; beide Formen wurden dann, jede für sich, nochmals umkrystallisiert. Die Blättchen zeigten nach dem Trocknen bei 100° den Schmelzpunkt 175°.

0,3851 g Substanz, bei 100° getrocknet, gaben 0,1687 g Au.

Gefunden:	Berechnet für Kreatiningoldchlorid:
Au 43,81	43,51%

Kreatininaurat schmilzt nach Wörner (Zeitschrift für physiol. Chem. 27, 6) bei 170—174°, Brieger (Ptomaine III., 41) fand 168°, Topelius (dieses Archiv 234, 391) 162°.

Die Nadeln zersetzten sich, im Schmelzröhrchen erhitzt, bei 275°. Der Zersetzungspunkt von Guanidingoldchlorid liegt bei 275—278° (M. Schenck, dieses Archiv 247, 473).

0,1489 g Substanz, bei 100° getrocknet, gaben 0,0737 g Au.

Gefunden:	Berechnet für Guanidinaurat:
Au 49,5	49,4%

Ein direkt aus gleichen Molekülen Kreatininchlorid und Guanidinchlorid dargestelltes Platindoppelsalz zeigte ebenfalls den Schmelzpunkt 212—215°.

0,3030 g Substanz, bei 100° getrocknet, gaben 0,1014 g Pt.

Gefunden:	Berechnet für $(C_4H_7N_3O.HCl + CH_5N_3.HCl)PtCl_4$:
Pt 33,47	33,48%

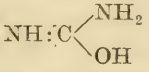
Sowohl dieses Platinsalz, wie auch das bei der Oxydation von Kreatin erhaltene, wurden krystallographisch gemessen; dasselbe geschah mit zwei weiteren Chloroplatinaten, die aus Mischungen von Kreatininchlorid und Guanidinchlorid dargestellt wurden, wobei das eine Mal das Kreatininchlorid, das andere Mal das Guanidinchlorid im Ueberschuß vorhanden war. Ueber die Resultate dieser Messungen vergl. die folgende Abhandlung von A. Schwantke.

Herrn Privatdozent Dr. A. Schwantke sei auch an dieser Stelle für seine vielfachen Bemühungen bestens gedankt.

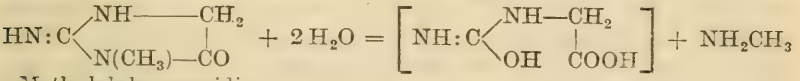
Bei der Oxydation von Kreatin hatte sich also die bemerkenswerte Tatsache ergeben, daß neben Methylguanidin auch Guanidin selbst gebildet worden war, welches dann im Verein mit Kreatinin, das aus der Oxydation entgangenem Kreatin entstanden war, als einheitliches Platindoppelsalz isoliert wurde.

Nach dem Vorstehenden läßt sich mit Sicherheit behaupten, daß das Methylguanidin aus Kreatinin (bezw. Cyanamid und

Methylamin) und das Methylguanidin aus Korndörfer's Methylglykocyamidin identisch sind. Demnach muß man die von Korndörfer angenommene δ-Formel des Methylglykocyamidins aufgeben und die γ-Formel annehmen. Von den von Korndörfer bei der Barytspaltung gefundenen Produkten: Ammoniak, Methylamin, Glykokoll und Hydantoinsäure lassen sich die drei erstgenannten ja mit Leichtigkeit auch aus der γ-Formel ableiten. Was die Hydantoinsäure anbetrifft, so ließe sich ihre Entstehung aus dem γ-Methylglykocyamidin durch Annahme der Bildung eines intermediären Produktes, etwa eines Derivates des Isoharnstoffes



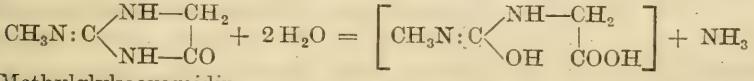
das sich sofort in Hydantoinsäure umlagerte, erklären:



γ-Methylglykocyamidin.

Hydantoinsäure.

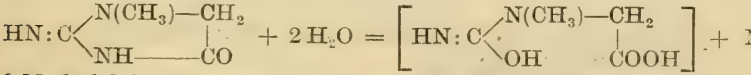
Nach dieser Auffassung müßte gerade ein δ-Methylglykocyamidin γ-Methylhydantoinsäure liefern:



δ-Methylglykocyamidin.

γ-Methylhydantoinsäure

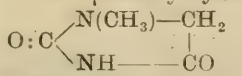
während sie der Bildung von β-Methylhydantoin aus Kreatinin auch keine Schwierigkeiten bietet:



β-Methylglykocyamidin (Kreatinin).

β-Methylhydantoinsäure

bezw.



β-Methylhydantoin.

Beitrag zur krystallographischen Kenntnis der Salze des Methylguanidins.

Von Arthur Schwantke, in Marburg.

Dessaignes[1]) erhielt im Jahre 1854 durch Oxydation des Kreatins bezw. Kreatinins einen Körper von der Zusammensetzung $C_2N_3H_7$, den er Methyluramin nannte. Dieser erwies sich nachher als Methylderivat des im Jahre 1861 von Strecker[2]) zuerst dargestellten Guanidins. Auch bei der Oxydation von Kreatinin mit Kaliumpermanganat erhielt Neubauer[3]) Methylguanidin. Im Jahre 1870 stellte Erlenmeyer[4]) das Methylguanidin aus Cyanamid und Methylamin synthetisch dar, ebenso dann Tawildarow[5]) aus Methylcyanamid und Chlorammonium, und in neuerer Zeit Emil Fischer[6]) durch Oxydation von 1,7-Dimethylguanin.

Die Krystalle des Platindoppelsalzes der von Dessaignes dargestellten Substanz wurden von Senarmont[7]) gemessen und als „Rhomboeder r mit Abstumpfung der Seitenkanten durch das zweite Prisma q" beschrieben; gemessen $r:r = 108^0\,5'$, $r:q = 125^0\,57'$. Die entsprechenden Krystalle der Substanz von Erlenmeyer maß v. Kobell[8]). Er erkannte durch optische Beobachtung, daß die Krystalle keine Rhomboeder waren, sondern monokline Kombinationen eines Prismas (m) mit der Endfläche (p) und fand auch die charakteristische Spaltbarkeit nach dem Klinopinakoid. Seine Messungen waren ungenauer, $m:m = 109^0$, $p:m$ „etwa 103^0 (unsicher, da die Fläche p vertieft und gefurcht ist)". Auf Veranlassung von Erlenmeyer unternahm Tatarinoff[9]) eine nochmalige chemische Untersuchung dieser

---

[1]) Compt. rend. **38**, 839; Journ. f. pr. Chem. **62**, 216.
[2]) Ann. Ch. Ph. **118**, 151.
[3]) Ann. d. Chem. **119**, 46.
[4]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **3**, 896; Ann. Ch. Ph. **146**, 258.
[5]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **5**, 477.
[6]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, 2414.
[7]) Jahresb. üb. d. Fortschr. d. Chem. f. 1857, 542, Anm.; Rammelsberg, Die neuesten Forschungen in der krystallographischen Chemie, Leipzig 1857, 215.
[8]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1870, 897; Sitzungsber. d. Ak. d. Wiss. mathem. phys. Cl., München 1870, II., 305.
[9]) Jahresber. üb. d. Fortschr. d. Chem. 1878, 351, 1879, 333; Ueber Methylguanidine verschiedenen Ursprungs, Inauguraldissert. d. Univ. Zürich, München 1879.

verschiedenen Methylguanidine. Die Krystalle des Gold- und Platindoppelsalzes des von ihm synthetisch aus Cyanamid und Methylamin dargestellten Methylguanidins wurden von Haushofer[1]) gemessen und von demselben wurde auch die Identität dieser mit den entsprechenden Krystallen des nach der Methode von Dessaignes aus Kreatin erhaltenen Methyluramins festgestellt.

Da das Kreatinin als ein β-Methyl-Glykocyamidin aufzufassen ist, so untersuchte M. Schenck[2]), ob sich auch durch Oxydation des von Korndörfer dargestellten isomeren γ- oder δ-Methyl-Glykocyamidins das Methylguanidin erhalten ließ. Die Oxydation wurde nach der Vorschrift von Neubauer (l. c.) ausgeführt und aus dem in zwei Versuchen (M. Schenck, erster Versuch Diss. S. 71, zweiter Versuch S. 72, vorstehende Abhandlung S. 386 bez. 387) gewonnenen Material wurden die Gold- und Platindoppelsalze dargestellt. Zur krystallographischen Entscheidung der Frage nach der Identität untersuchte der Verfasser[3]) zunächst die Krystalle des Golddoppelsalzes (aus dem zweiten Oxydationsversuch) im Vergleich mit den entsprechenden von Haushofer beschriebenen Krystallen des aus Methyluramin dargestellten Salzes.

Die Krystalle der beiden Substanzen schienen zuerst verschieden zu sein, da die vorliegenden Krystalle entgegen der Angabe Haushofer's nicht rhombisch, sondern Zwillinge schief auslöschender monokliner Individuen waren. Die Winkeltabelle Haushofer's enthält aber verschiedene Irrtümer. Auf Grund des gemessenen Fundamentalwinkels $b:p = (010):(110) = 45^0\,23'$ wird der Winkel $(110):(\bar{1}10) = 90^0\,46'$ die Winkelwerte für $(110):1\bar{1}0)$ und $(110):(\bar{1}10)$ in den beiden letzten Zeilen sind also zu vertauschen. Endlich ist der berechnete Winkel $(210):(110) = 18^0\,21'$, nicht $= 19^0\,21'$. Nach diesen Verbesserungen stimmen die Werte von Haushofer vollkommen mit den vom Verfasser gefundenen Winkeln überein:

	Haushofer (korrigiert)	Schwantke
p (110)		
	$90^0\,46'$	$90^0\,47'$
p ($\bar{1}$10)		
	$18^0\,21'$	$18^0\,19'$
n ($\bar{2}$10)		
	$70^0\,53'$	$70^0\,52'$
p ($\bar{1}\bar{1}$0)		

[1]) Bei Tatarinoff l. cit. und Zeitschrift f. Krist. 3, 1879, 75.

[2]) M. Schenck, Ueber methylierte Guanidine und einige andere Guanidinderivate. Inauguraldissertation Marburg 1907, S. 67. Vorstehende Abhandlung S. 376 ff.

[3]) Bei M. Schenck, Dissertation, S. 74.

Es ist also die Identität der beiden Salze zwar wahrscheinlich, aber nicht absolut sicher erwiesen, da neben der Uebereinstimmung in der Prismenzone noch eine Verschiedenheit in anderen Zonen infolge von Morphotropie möglich ist. Daher unternahm es der Verfasser auch die Platindoppelsalze zu untersuchen. Es wurden die Krystalle des Platindoppelsalzes des aus Cyanamid und Methylamin synthetisch dargestellten Methylguanidins (Substanz A) ebenso die entsprechenden des durch Oxydation von Kreatinin dargestellten Methylguanidins (Substanz B) und sodann die Krystalle der Platindoppelsalze der durch Oxydation des Korndörfer'schen Methylglykocyamidins beim ersten und zweiten Versuch von M. Schenck erhaltenen Substanz gemessen. Für die große Mühe und Sorgfalt, die sie zur Erzielung brauchbarer Krystallisationen dieser Körper verwendeten, ist der Verfasser Herrn Geheimrat Professor Dr. Ernst Schmidt und Herrn Dr. Martin Schenck zu großem Dank verpflichtet.

Es ergab sich, daß die Krystalle der Substanz A, sowie ein Teil der Substanz B und ebenso damit die Krystalle des zweiten Oxydationsversuches von M. Schenck mit den von Haushofer gemessenen Krystallen identisch sind, daß dagegen die Krystalle aus dem ersten Versuch von M. Schenck zweifellos nicht damit identisch sind, ihnen aber in sehr charakteristischer Weise krystallographisch äußerst nahe stehen, und daß endlich ein Teil der Krystalle der Substanz B von beiden abweicht, aber trotz höherer Symmetrie in gewissen Winkeln eine Aehnlichkeit zeigt, die gleichfalls auf eine Verwandtschaft durch morphotropische Beziehungen hinweist.

Daß die Krystalle der Substanz A mit den von Haushofer gemessenen übereinstimmen würden, war zu erwarten, da sie dasselbe Material darstellen, die Neumessung war aber von Wichtigkeit, weil Haushofer für den Prismenwinkel p:p einen um etwa 1° abweichenden Wert erhalten hatte. (Ein Druckfehler liegt nicht vor, das Achsenverhältnis von Haushofer ist mit 70° 58′ berechnet.) Da aber im übrigen die Winkel vollkommen übereinstimmen, besonders auch der charakteristische Winkel p:c, auch schon Senarmont den richtigen Wert von 71° 55′ angibt, so ist an der Uebereinstimmung nicht zu zweifeln. Die nachstehende Winkeltabelle (Seite 394) gibt den Vergleich der vom Verfasser erhaltenen Winkel (Substanz No. I) mit denen von Haushofer. Die Uebereinstimmung eines Teils der zur Substanz B gehörigen Krystalle mit den Krystallen der Substanz A bestätigt den von Haushofer geführten Nachweis, daß durch Oxydation von

Kreatinin der gleiche Körper wie das synthetisch aus Cyanamid und Methylamin dargestellte Methylguanidin erhalten werden kann. Ebenso zeigt die Uebereinstimmung der Krystalle des zweiten Oxydationsversuches von M. Schenck mit der Substanz A, daß auch hier in der Tat derselbe Körper erhalten worden ist, wie auch die Analyse erwarten ließ. Es ist damit auch die Berechtigung der von M. Schenck hieraus gezogenen Schlußfolgerungen erwiesen. Höchst bemerkenswert ist aber, daß nicht auch die aus dem ersten Oxydationsversuche von M. Schenck stammenden Krystalle damit übereinstimmen. Eine Analyse der Krystalle liegt nicht vor. Daß es sich aber um einen chemisch sehr nahe stehenden Körper handeln muß, ergibt der krystallographische Befund. Beide Krystalle sind sich in der Form so ähnlich, ja in einigen Zonen so gut wie gleich, daß sie nur durch die Messung am Goniometer zu unterscheiden sind. Auch die charakteristische Spaltbarkeit nach b (010) ist dieselbe. Den Vergleich der Winkelwerte gibt die Winkeltabelle, in der die Krystalle des ersten Oxydationsversuches mit Substanz No. II bezeichnet sind. Der Habitus der Krystalle ist wechselnd, wie es schon von Haushofer angegeben ist. Das gilt für die Krystalle beider Arten. Die Fläche n (111), die Haushofer untergeordnet beobachtete, wurde nicht gefunden, dagegen (an den Krystallen der Substanz A) die Fläche d (011). Uebereinstimmend sind folgende Zonen:

	Substanz I.	Substanz II.
b (010)		
	54° 05′	53° 58′
p (110)		
	71° 50′	72° 04′
p ($1\bar{1}0$)		
	54° 05′	53° 58′
b ($0\bar{1}0$)		
b (010)		
	62° 48½′	62° 22½′
m ($\bar{1}11$)		
	54° 23′	55° 15′
m ($\bar{1}\bar{1}1$)		
	62° 48½′	62° 22½′
b$^{\frac{1}{2}}$ ($0\bar{1}0$)		
b (010)		
	59° 50′	60° 39′
d (011)		
	30° 10′	29° 21′
c (001)		

Winkeltabelle.

		Haushofer			Schwantke. Substanz No. I				Schwantke. Substanz No. II.			
	Senarmont	Kobell	gemessen	berechnet	gemessen	Zahl der Messungen	Grenzen	berechnet	gemessen	Zahl der Messungen	Grenzen	berechnet
p:p = 110:1$\bar{1}$0	71°55′	71°	70°58′*	—	71°50′*	16	70°50′—72°26′	—	72°04′*	13	71°50′—72°35′	—
p:b = 110:010	54°03′	....	54°35′[1])	54°31′	54°03′	14	53°40′—54°38′	54°05′	53°58′	10	53°45′—54°08′	53°58′
p:c = 110:001	... etwa	77°	79°16′*	—	79°25′*	43	78°57′—80°10′	—	76°36′*	16	76°19′—76°57′	—
c:m = 001:$\bar{1}$11	.....		50°08′	50°15′	50°13′	3	50°10′—50°14′	49°58½′	50°15′	10	49°54′—50°33′	50°04′
m:p = $\bar{1}$11:$\bar{1}$10	.....		—	50°29′	50°33′	3	50°21′—50°39′	50°36½′	53°01′	9	52°49′—53°36′	53°20′
b:m = 010:$\bar{1}$11	.....		62°14′	62°59′	62°48½′*	2	62°40′—62°57′	—	62°22½′	2	62°20′—62°23′	—
m:m = $\bar{1}$11:$\bar{1}\bar{1}$1	.....		—	54°02′[2])	54°23′	1	—	54°23′	55°17′	1	—	55°15′
d:b = 011:010	.....				60°05′	1	—	59°50′	.....			60°39′
d:c = 011:001	.....				30°17′	1	—	30°10′	.....			29°21′
d:m = 011:$\bar{1}$11	.....				38°18′	1	—	38°13′	.....			38°07′
n:c = 111:001	.....		39°33′*	—	.....							
n:b = 111:010	.....		67°48′	67°54′	.....			67°42′	.....			68°31′
a:b:c	.....		0,7322:1:0,5942		.....		0,7437:1:0,5968		.....		0,7593:1:0,5869	
β	.....		76°47′		.....		76°53½′		.....		73°21′	

[1]) Bei Tatarinoff, Dissertation S. 9, bei Haushofer, Zeitschr. f. Kryst. 3, 75 steht 54°33′.
[2]) In beiden Originalen steht 44°02′.

Nicht übereinstimmend sind die Zonen:

	Substanz I.	Substanz II.
(100)		
	78° 41½′	75° 32′
d (011)		
	38° 13′	38° 07′
m ($\bar{1}$11)		
	63° 05½′	66° 21′
($\bar{1}$00)		
p (110)		
	79° 25′	76° 36′
c (001)		
	49° 58½′	50° 04′
m ($\bar{1}\bar{1}$1)		
	50° 36½′	53° 20′
p ($\bar{1}\bar{1}$0)		

Aber auch in den letzten beiden Zonen stimmt jedesmal der mittlere Winkel überein. Es ist also nur die Neigung der Basis zum Prisma, die sich geändert hat. Hier fällt aber der Unterschied außerhalb der Fehlergrenzen und alle Krystalle des ersten Oxydationsversuches von M. Schenck stimmen untereinander, aber keiner mit einem aus dem zweiten Oxydationsversuche stammenden Krystall überein. Es ist deshalb unzweifelhaft, daß die Krystalle verschieden sind, und es dürfte ein Fall von Morphotropie vorliegen, aber aus den engen krystallographischen Beziehungen wird man erwarten können, daß es sich nur um eine ganz geringe Verschiedenheit in der chemischen Zusammensetzung oder um einen im Verhältnis zur Größe und Konstitution des ganzen Moleküls geringen Unterschied in dem Aufbau der Moleküle handelt. Bei weiterer Aufklärung des chemischen Zusammenhanges darf man hier einen interessanten Beitrag zur Frage nach den Beziehungen zwischen chemischer Zusammensetzung und Krystallform erwarten.

Hier ist es nun weiterhin von Interesse, daß in dem Platindoppelsalz des durch Oxydation von Kreatinin dargestellten Methylguanidins (Substanz B) neben den mit den Krystallen von Haushofer und der Substanz A übereinstimmenden Krystallen sich Krystalle (rh) fanden, die rhombisch sind und zunächst scheinbar auch keine Aehnlichkeit in den Winkeln erkennen ließen. Die meisten Krystalle sind prismatisch und längsgestreckt nach zwei Prismen m = (210) und n = (110) mit der Längsfläche b = (010) und an der Spitze abgeschlossen durch eine Pyramide p = (111) mit dem Makrodoma d = (101); einige waren auch tafelig nach b (010). Die Winkel sind folgende:

Achsenverhältnis a:b:c = 0,7907:1:0,6327.

	Gemessen im Mittel	Zahl der Messungen	Grenzen	Berechnet
d:d = 101:$\bar{1}$01	77° 20'*	3	77° 15'—77° 24'	—
n:n = 110:1$\bar{1}$0	76° 40'*	5	76° 29'—76° 49'	—
m:m = 210:2$\bar{1}$0	43° 38'	4	43° 08'—44° 02'	43° 08'
m:n = 210:110	16° 21'	9	15° 54'—17° 04'	16° 46'
n:b = 110:010	51° 37'	6	50° 57'—52° 12'	51° 40'
p:d = 111:101	26° 24'	10	26° 11'—26° 35'	26° 17'
p:p = 111:1$\bar{1}$1	52° 41'	5	52° 15'—52° 58'	52° 35'
p:p = 111:$\bar{1}$11	68° 11½'	2	68° 08'—68° 15'	68° 08'
p:p = 111:$\bar{1}\bar{1}$1	91° 14'	3	91° 09'—91° 18'	91° 08'
p:n = 111:110	44° 24'	5	44° 20'—44° 27'	44° 26'
p:b = 111:010	63° 33'	6	63° 20'—63° 47'	63° 42½'

Eine von Herrn Dr. M. Schenck angestellte Analyse ergab, daß sich die rhombischen Krystalle auch chemisch von der Substanz A unterschieden und ließ ein Gemenge von Kreatinin und Guanidin vermuten. Es wurde daher von Herrn Dr. M. Schenck ein Platinsalz aus der Mischung Kreatinin + Guanidin (Krystalle m) hergestellt. Es resultierten in der Tat rhombische Krystalle von gleicher Kombination, die auch in den Winkeln der Prismenzone vollkommen innerhalb der Fehlergrenzen mit den vorigen rhombischen Krystallen (rh) übereinstimmten. Auch die Winkel der Pyramiden- und Domenflächen stimmten nahezu mit den dort gemessenen Werten überein. Immerhin war es aber auffallend, daß der Winkel d:d bei den neuen Krystallen sowohl im Mittel, wie in den gemessenen Einzelwerten außerhalb der früher beobachteten Grenzen um etwa $\frac{1}{4}$—$\frac{1}{2}^0$ geringer war, ein Betrag der bei der Güte der Reflexe entschieden auch die mutmaßliche Fehlergrenze überstieg.

Die dargestellten Mischkrystalle (m) waren etwa im Verhältnis 1 Mol.: 1 Mol. angesetzt. Es wurden nun noch von Herrn Dr. Schenck die analogen Krystalle aus Mischungen von Guanidin + Kreatinin, einmal mit Kreatinin (k), das andere Mal mit Guanidin (g) im Ueberschuß dargestellt. In beiden Fällen wurden wieder rhombische Krystalle erhalten, die in der Prismenzone mit den früher gemessenen übereinstimmten. Die Krystalle g zeigten die gleiche Kombination wie die früheren und lieferten jetzt auch für den Winkel d:d genau den gleichen Wert wie die Krystalle rh.

Die Krystalle g waren zugleich die am vollkommensten und regelmäßigsten ausgebildeten Krystalle, die Krystalle k zeigten auffallenderweise alle einen mehr monoklinen Habitus, indem die Flächen p und d nur auf einer Seite (111, 101, 1$\bar{1}$1) ausgebildet

waren, so daß auch eine direkte Messung von d:d niemals möglich war. Die Annäherung der Winkel der Zone p:d ist bei allen drei Krystallen k, m und g noch größer als bei dem Winkel d:d für m und g, und die Abweichungen liegen innerhalb der Fehlergrenzen, so daß auch das Mittel einer größeren Anzahl von Messungen keinen sichtbaren Unterschied in der Reihe k m g erkennen ließ. Es wurde dann versucht, den Winkel d:d für die Krystalle k aus Messungen von d zu den Flächen der Prismenzone zu berechnen. Die Fehlergrenzen waren aber auch hier zu hoch, um eine zahlenmäßige Sicherheit für die erhaltenen Mittelwerte zu gewähren. Immerhin scheint es, als ob sich die Krystalle der Reihe k m g so verhalten, daß die Winkel der Prismenzone nahezu dieselben bleiben und nur die Winkel der Endflächen durch eine morphotropische Aenderung der c-Achse eine geringe Abweichung erleiden.

Auf einer ähnlichen morphotropischen Aenderung dürfte auch wohl der Unterschied der Krystalle der Substanzen I und II beruhen. Möglicherweise bestehen auch gewisse Beziehungen zwischen diesen Substanzen und den rhombischen Krystallen der Guanidin + Kreatinin-Platinsalze. Vergleichen lassen sich die Zonen:

rhombische Substanz		Substanz I	
b (010)		b (010)	
	51° 40′		54° 05′
n (110)		p (110)	
	76° 40′		71° 50′
n (1$\bar{1}$0)		p (1$\bar{1}$0)	
	51° 40′		54° 05′
b (0$\bar{1}$0)		b (0$\bar{1}$0)	

und die Zone von Pyramide und Längsfläche:

rhombische Substanz		Substanz I vorn		hinten
b (010)		b (010)		b (010)
	63° 42½′		67° 42′	62° 48½′
p (111)		n (111)		m ($\bar{1}$11)
	52° 35′		44° 36′	54° 23′
p (1$\bar{1}$1)		n (1$\bar{1}$1)		m ($\bar{1}\bar{1}$1)
	63° 42½′		67° 42′	62° 48½′
b (0$\bar{1}$0)		b (0$\bar{1}$0)		b (0$\bar{1}$0)

Man sieht, die Winkel in der Zone der Vertikalprismen zeigen eine gewisse Aehnlichkeit und die Winkelwerte in der Pyramidenzone liegen bei der rhombischen Substanz zwischen den Winkelwerten der negativen vorderen und der positiven hinteren Zone der monoklinen Substanz.

Mineralogisches Institut der Universität Marburg,
den 10. Mai 1910.

Arbeiten aus dem chemischen Institut der tierärztlichen Hochschule zu Dresden.

Mitgeteilt von H. Kunz-Krause.

5. Ueber den Abbau der Cyklogallipharsäure durch Oxydationsmittel.

Von Hermann Kunz-Krause und Paul Manicke.

(Eingegangen den 13. V. 1910.)

Dem vollständigen Zerfall der Cyklogallipharsäure unter der Einwirkung von Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung in eine Reihe scharf charakterisierter einfacher Spaltlinge: Gallipharsäure, Glyzerin, n-Buttersäure und Oxalsäure[1]) stand nach den bisherigen Erfahrungen ihre Beständigkeit gegen Ferrichlorid in wässeriger Lösung[2]) gegenüber. Dieses abweichende Verhalten ließ neben einer tunlichst abschließenden Durchführung dieser bisherigen Abbauversuche — insbesondere derjenigen mit Kaliumpermanganat — eine Ausdehnung derselben auf solche Oxydationsmittel angezeigt erscheinen, die wie Wasserstoffsuperoxyd hinsichtlich ihrer Wirkung als zwischen den beiden genannten Oxydationsmitteln stehend bekannt sind. Die Erwartung, damit wenn möglich den Verlauf der Oxydation der Cyklogallipharsäure zu Gallipharsäure in seinen etwaigen Einzelphasen in Gestalt faßbarer Zwischenprodukte festhalten zu können, hat durch die unter Verwendung von Wasserstoffsuperoxyd erzielten Ergebnisse ihre volle Bestätigung erfahren.

Zunächst mögen hier noch einige weitere Versuche über

I. das Verhalten der Cyklogallipharsäure gegen Ferrichlorid

eine Stelle finden.

Wie in den vorhergehenden Mitteilungen wiederholt hervorgehoben wurde, erzeugt Ferrichlorid in der alkoholischen Lösung der freien Cyklogallipharsäure intensiv blaue bis blau-violette Färbungen und in den wässerigen Lösungen ihrer neutralen Alkali-

---

[1]) Kunz-Krause und Schelle, dieses Archiv **242** (1904), S. 281.

[2]) Kunz-Krause und Richter, dieses Archiv **245** (1907), S. 36.

salze ebenso gefärbte Fällungen eines beständigen Ferricyklogallipharates. Die des weiteren angestellten Oxydationsversuche bestätigten lediglich die aus diesen Befunden zu folgernde Widerstandsfähigkeit der Cyklogallipharsäure gegen Ferrichlorid. Bei einem ersten Versuch wurden 20 g Cyklogallipharsäure mit 30 g Ferrichlorid in 200 g Alkohol gelöst in Anlehnung an das bekannte Verhalten der Ferrisalze[1]) und an ähnliche Versuche von Klinger[2]) während 30 Tage bei gewöhnlicher Temperatur in einem mit Bunsenventil verschlossenen Kolben der Einwirkung des Sonnenlichts ausgesetzt. Die Mischung nahm nach kurzer Zeit schon den früher bereits mehrfach beobachteten orangeartigen Geruch an. Faßbare Reaktionsprodukte konnten jedoch nicht erhalten werden. Die Flüssigkeit enthielt im wesentlichen lediglich unveränderte Cyklogallipharsäure mit dem Schmelzpunkt 89° und der charakteristischen Ferrichloridreaktion. In einem weiteren Versuch wurde eine Lösung von 10 g Cyklogallipharsäure in 150 g Alkohol zunächst mit 20 g Ferrichlorid während einer Stunde und hierauf nach Zugabe weiterer 50 g Ferrichlorid noch fünf Stunden am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Auch bei dieser Versuchsanordnung konnte aus der Reaktionsflüssigkeit lediglich unveränderte Cyklogallipharsäure mit dem Schmelzpunkt 89° wiedergewonnen werden.

2. Verhalten der Cyklogallipharsäure gegen Chromsäure.

Nach der von Kolbe[3]), und vordem in etwas abweichender Ausführung von Gräbe[4]) angegebenen Versuchsanordnung wurden in einem Kölbchen, das durch einen mit Chromsäure beschickten Trichter verschlossen war, eine Lösung von 5 g Cyklogallipharsäure in 100 g Eisessig allmählich zum Sieden erhitzt. Als einziges Reaktionsprodukt hinterblieb nach dem Eintragen in Wasser ein brauner, harzartiger, in Alkohol, Aether, Chloroform und Aceton unlöslicher, in Benzol dagegen löslicher Rückstand.

Die Natur dieses harzartigen Körpers muß vor der Hand noch dahingestellt bleiben. Chromsäure erscheint hiernach unter den beobachteten Versuchsbedingungen zur Gewinnung faßbarer Oxydationsprodukte nicht geeignet.

---

[1]) Kunz-Krause. Pharm. Centralhalle **43** (1902), S. 666; Apoth.-Ztg. **18** (1903), S. 11.

[2]) B. B. **19** (1886), I., S. 1862; **22** (1889), III., S. 25.

[3]) Journ. f. prakt. Chem. **2**, **30** (1884), S. 469.

[4]) Ann. Chem. Pharm. **201** (1880), S. 356.

3. Verhalten der Cyklogallipharsäure gegen Wasserstoffsuperoxyd.

Da nach einem Vorversuch angenommen werden durfte, daß Wasserstoffsuperoxyd auf Cyklogallipharsäure in alkoholischer Lösung weder bei gewöhnlicher Temperatur noch selbst beim Erhitzen auf dem Wasserbade einwirkt, so wurde nun das

Verhalten der Cyklogallipharsäure in alkalischer Lösung gegen Wasserstoffsuperoxyd

untersucht.

Zu dem Ende wurde eine unter Erwärmen hergestellte Lösung von 2 g Cyklogallipharsäure und 2,5 g krystallisiertem Natriumkarbonat in 50 g Wasser im siedenden Wasserbade nach und nach mit 160 g 3,5% iger Wasserstoffsuperoxydlösung versetzt. Beim Ansäuern der Reaktionsflüssigkeit mit verdünnter Salzsäure entstand ein gelber, flockiger Niederschlag, der in der üblichen Weise mit Wasser ausgewaschen wurde.

Das Oxydationsprodukt war unlöslich in Wasser, leicht löslich dagegen in Alkohol, Aether, Benzol und Chloroform. Eisenchlorid erzeugte in der alkoholischen Lösung noch die für die Cyklogallipharsäure charakteristische Violettfärbung. Demgegenüber wies aber der bereits zwischen 70 und 75° liegende Schmelzpunkt des Reaktionsproduktes auf eine trotzdem stattgehabte Veränderung der Cyklogallipharsäure hin.

Zur Darstellung größerer Mengen des Körpers wurden nunmehr 20 g Cyklogallipharsäure mit Natriumhydroxyd verseift und unter allmählicher Zugabe von 1600 g 3,5% iger Wasserstoffsuperoxydlösung 12 Stunden hindurch im siedenden Wasserbade erwärmt. Unter Kohlensäureentwickelung nahm hierbei die Lösung nach und nach eine gelbbraune Färbung an; gleichzeitig machte sich ein intensiver Geruch nach Acrolein bemerkbar. Die Lösung zeigte nach dem Erkalten gallertartige Konsistenz.

Beim Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure entstand darin ein gelber, flockiger Niederschlag, der auf dem Filter bis zum Verschwinden der sauren Reaktion ausgewaschen wurde.

Im Filtrat konnte wiederum in der schon früher beschriebenen Weise mittels ammoniakalischer Silbernitratlösung Acrolein nachgewiesen werden.

Das Reaktionsprodukt bildete nach dem Trocknen eine gelbliche, fettig anzufühlende Masse, die in alkoholischer Lösung mittels Tierkohle entfärbt und durch Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol in farblosen Nadeln erhalten werden konnte.

(Fortsetzung folgt.)

Handelsgesellschaft Deutscher Apotheker

m. b. H.

Berlin NW. 21, Dortmunderstr. 11/12

Cöln — Dresden — München

empfiehlt den Herren Apothekenbesitzern folgende **unter eigener Kontrolle** stehende

Medizinal-Weine und Cognacs:

Ungarwein, Sherry, Portwein, Malaga, Bordeaux-, Rhein- und Moselweine, deutsche und französische Cognacs und Schaumweine.

Außer diesen genannten können sämtliche anderen Weine und Spirituosen von der **Handelsgesellschaft** bezogen werden, man verlange ausführliche Preisliste.

Die Lieferung erfolgt für Groß-Berlin frei Haus, nach außerhalb frei Bahnhof Berlin.

Den Mitgliedern der Handelsgesellschaft werden alle gefl. Weineinkäufe bei der Gewinnverteilung in Anrechnung gebracht, weshalb wir bitten, auch den Bedarf in Weinen für den Privatgebrauch bei der Handelsgesellschaft zu decken.

ICHTHYOL.

Der Erfolg des von uns hergestellten speziellen Schwefelpräparats hat viele sogenannte Ersatzmittel hervorgerufen, welche **nicht identisch mit unserem Präparat sind** und welche obendrein unter sich verschieden sind, wofür wir in jedem einzelnen Falle den Beweis antreten können. Da diese angeblichen Ersatzpräparate anscheinend unter Mißbrauch unserer Marken **„Ichthyol"** und **„Sulfo-ichthyolicum"** auch manchmal fälschlicherweise mit

Ichthyol

oder

Ammonium sulfo-ichthyolicum

gekennzeichnet werden, trotzdem unter dieser Kennzeichnung nur unser spezielles Erzeugnis, welches einzig und allein allen klinischen Versuchen zugrunde gelegen hat, verstanden wird, so bitten wir um gütige Mitteilung zwecks gerichtlicher Verfolgung, wenn irgendwo tatsächlich solche Unterschiebungen stattfinden.

Ichthyol-Gesellschaft
Cordes, Hermanni & Co.
HAMBURG.

Spirosal.

Farb- und geruchloser Salicylester.
Externes Rheumaticum
frei von Reizwirkung.

„Spirosal-Lösung -Bayer."

Originalflacon à M. 1,—.

Jothion.

Externer Ersatz für Jodkali, Jodsalben, Jodvasolimente.
80% Jod, organ. geb.
Unübertroffene Resorbierbarkeit
10—25% Salben oder Lösungen.

Jothion-veter.

25% Jothion-Liniment.
Originalflacon à 50 g = M. 2,40.
à 100 g = M. 4,50.

Theobromin pur.
—
Phenacetin
—
Piperazin
—
Salicylsäure

FARBENFABRIKEN BAYER vorm. FRIEDR. BAYER & Co. ELBERFELD

Theobromin.-Natr. salicylic.
—
Sulfonal
—
Salol
—
Salicyl. Natron

Marke *„Bayer"* bekannt durch grösste Reinheit und hervorragend schönes Aussehen.
Acid.-salicylic. voluminos., bes. geeignet für Handverkauf.

Creosotal-Bayer | Duotal-Bayer

Sabromin.

Ersatz der Bromalkalien
ohne deren Nachteile.

Dos.: 2—3 mal tägl. nach den Mahlzeiten.

Sabromin-Tabletten à 0,5 g. No. XX.
„Original-Packung".

Guajacose.

(Flüssige Guajacol-Somatose)
vorzüglich wirksam gegen
Erkrankungen
der Atmungsorgane insbes.
Lungentuberkulose.
Originalflasche Mk. 3.—

Soxhlet's

Nährmittel

für Säuglinge als Dauernahrung in den Fällen, in denen die natürliche Ernährung nicht durchführbar ist, sowie für ältere Kinder und Erwachsene während und nach zehrenden Krankheiten.

Nährzucker und verbesserte **Liebigsuppe** in Pulverform in Dosen von ½ kg Inhalt zu M. 1,50.
Nährzucker-Kakao in Dosen von ½ kg Inhalt zu M. 1,80.
Eisen-Nährzucker mit 0,7% ferrum glycerin-phosphoric. die Dose von ½ kg Inhalt M. 1,80. **Eisen-Nährzucker-Kakao** mit 10% ferrum oxydat. saccharat. sol. Ph. IV. die Dose von ½ kg Inhalt M. 2,—.
Leicht verdauliche **Eisenpräparate** klinisch bewährt bei Atrophie und Anämie.
Den H. H. Aerzten Literatur und Proben kosten- und spesenfrei.
Nährmittelfabrik München. G. m. b H. in Pasing bei München.

Diesem Heft liegt ein Prospekt der Firma Aktiengesellschaft Hommels Haematogen in Zürich und der Firma G. Rüdenberg jun. in Hannover, betr. Photographische Apparate etc., bei.

Börsenbuchdruckerei Denter & Nicolas, Berlin C., Neue Friedrichstraße 43.

ARCHIV

DER

PHARMAZIE

herausgegeben

vom

Deutschen Apotheker-Verein

unter Redaktion von

E. Schmidt und **H. Beckurts.**

Band 248. Heft 6.

BERLIN.
Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins.
1910.

Ausgegeben den 13. August 1910.

INHALT.

Seite

H. Kunz-Krause und **P. Manicke**, Ueber den Abbau der Cyklogallipharsäure durch Oxydationsmittel (Schluß) 401
A. Tschirch und **J. O. Werdmüller**, Ueber den Hondurasbalsam 420
Dieselben, Notiz über den Cabureibabalsam 431
M. Kahan, Ueber den Benin-Copal 433
Derselbe, Ueber den Accra-Copal 443
A. Beckel, Ueber das Oxylupanin 451
Ed. Schaer, Ueber Alkaloid-Reaktionen mit Perhydrol 458
O. Keller, Untersuchungen über die Gruppe der Helleboreen . 463
Derselbe, Ueber neue Delphinium-Basen 468
O. A. Oesterle und **U. Johann**, Ueber die sogenannte Methylchrysophansäure 476

Eingegangene Beiträge.

O. A. Oesterle und **U. Johann**, Zur Kenntnis der Chrysophansäure.
Th. Ekecrantz und **E. Lundström**, Zur Kenntnis des Wachsöls.
E. Schmidt, Ueber das Kreatinin.

(Geschlossen den 5. VIII. 1910.)

Diese Zeitschrift erscheint in zwanglosen Heften (in der Regel monatlich einmal) in einem jährlichen Umfange von 40 bis 50 Bogen. Ladenpreis für den Jahrgang Mk. 12,—.

Alle Beiträge für das „Archiv“ sind an die

Archiv-Redaktion

Herrn Geh. Reg.-Rat Professor Dr. *E. Schmidt* in Marburg (Hessen) oder Herrn Geh. Med.-Rat Professor Dr. *H. Beckurts* in Braunschweig, alle die Anzeigen u. s. w., überhaupt die Archiv-Verwaltung und den Wohnungswechsel betreffenden Mitteilungen an den

Deutschen Apotheker-Verein
Berlin NW 87, Levetzowstr. 16b

einzusenden.

Anzeigen.

1/1 Seite zum Preise von M 50.—; 1/2 Seite zum Preise von M 30.—; 1/4 Seite zum Preise von M 20.—; 1/8 Seite zum Preise von M 10.—. Die Grundschrift ist Petit. Beilage-Gebühr für das Tausend der Auflage — 5000 — M 10.—. Für Beilagen, welche nicht dem Format des „Archiv“ entsprechen, bleibt besondere Vereinbarung vorbehalten.

Die durch mehrmaliges Umkrystallisieren gereinigten Krystalle beginnen gegen 60° zu sintern und schmelzen bei 76° zu einer farblosen Flüssigkeit.

Der Körper ist rein weiß, unlöslich in Wasser, leicht löslich dagegen in Alkohol, Aether, Benzol und Chloroform.

Die alkoholische Lösung reagiert sauer. In ihr erzeugt Ferrichlorid die mehrerwähnte blauviolette Färbung.

Dieses letztere Verhalten schien zunächst auf die Gegenwart von unveränderter Cyklogallipharsäure hinzudeuten. Demgegenüber wies aber andererseits der niedrigere Schmelzpunkt und die Gegenwart von Acrolein in der Reaktionsflüssigkeit auf eine stattgefundene Einwirkung des Wasserstoffsuperoxyds hin und ließ damit eine eingehende Untersuchung dieses Oxydationsproduktes um so mehr geboten erscheinen, als mit dem Umstande gerechnet werden durfte, daß in ihm eine zwischen der Cyklogallipharsäure und der Gallipharsäure liegende und damit eine Vorstufe im Abbau jener zu dieser bildende neue Spaltsäure gefunden war: eine Annahme, die durch die weiterhin mitgeteilten analytischen Daten ihre experimentelle Bestätigung gefunden hat.

Der Körper besitzt den Charakter einer Säure. In den verdünnten Alkalien ist derselbe leicht löslich. Silbernitrat und Calciumchlorid erzeugen in der neutralen Lösung des Natriumsalzes weiße flockige Niederschläge.

Die alkoholische Lösung hinterläßt beim Verdunsten auf Papier einen Fettfleck. Damit ist auch dieses Produkt als eine Fettsäure gekennzeichnet.

Die Verbrennung der im Wassertrockenschrank bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Substanz im Sauerstoffstrom mit vorgelegtem Kupferoxyd lieferte folgende Werte:

1. 0,1888 g ergaben 0,4992 g CO_2 und 0,1908 g H_2O.
2. 0,2064 g ergaben 0,5468 g CO_2 und 0,2156 g H_2O.
3. 0,2128 g ergaben 0,5622 g CO_2 und 0,2244 g H_2O.

Hieraus berechnen sich folgende Prozentwerte:

	Gefunden:			
	1.	2.	3.	Mittel:
C	72,11	72,25	72,05	72,14
H	11,23	11,61	11,71	11,52
O	16,66	16,14	16,24	16,34

	1. Cyklogalliphar-säure $C_{21}H_{36}O_3$:	2. Galliphar-säure $C_{16}H_{32}O_2$:	Berechnet für 3. Gallipin-säure[1]) $C_{14}H_{28}O_2$:	4. Polycyklophar-säure[2]) $C_{30}H_{60}O_5$:	5. $C_{18}H_{34}O_3$:
C	75,00	75,00	73,70	72,00	72,50
H	10,71	12,50	12,30	12,00	11,40
O	14,29	12,50	14,00	16,00	16,10

Das durch Versetzen der neutralen Lösung des Natriumsalzes mit Silbernitrat gewonnene Silbersalz stellt ein weißes, lichtempfindliches Pulver dar.

0,2824 g hinterließen beim Glühen im Porzellantiegel 0,0758 g metallisches Silber.

Gefunden: Ag 26,84.

	1. Cyklogalliphar-saures Silber $C_{21}H_{35}O_3Ag$:	2. Gallipharsaures Silber $C_{16}H_{31}O_2Ag$:	Berechnet für 3. Gallipinsaures Silber $C_{14}H_{27}O_2Ag$:	4. Polycyklophar-saures Silber $C_{30}H_{59}O_5Ag$:	5. $C_{18}H_{33}O_3Ag$:
Ag	24,36	29,73	32,24	17,79	26,66

Abgesehen von den Unterschieden, die sich hinsichtlich der Schmelzpunkte der unter 1—4 aufgeführten Säuren gegenüber demjenigen der in Frage stehenden Spaltsäure mit dem Schmelzpunkt 76° zeigen:

1. $C_{21}H_{36}O_3$: Schmp. 89°
2. $C_{16}H_{32}O_2$: Schmp. 57,5°
3. $C_{14}H_{28}O_2$: Schmp. 49°
4. $C_{30}H_{60}O_5$: Schmp. 35°
5. $C_{18}H_{34}O_3$: Schmp. 76°

geht aus obigem Vergleich der prozentischen Zusammensetzung dieser Säuren, wie aus dem Silbergehalte ihrer Silbersalze hervor, daß die untersuchte Spaltsäure mit keiner der unter 1—4 aufgeführten Säuren identisch sein kann.

Die für diese somit neue Spaltsäure gefundene Formel:

$$C_{18}H_{34}O_3 = C_n H_{2n-2}O_3$$

mit dem Molekulargewicht 298 fand durch die Titration der Säure mit $^1/_{10}$ N.-Natronlauge eine weitere experimentelle Bestätigung.

0,2276 g Säure wurden in alkoholischer Lösung mit 10 ccm $^1/_{10}$ N.-Natronlauge verseift. Bei der unter Erwärmen auf dem Wasserbade bis zum Verflüchtigen des Alkohols und unter Ver-

[1]) Vergl. S. 412.
[2]) Vergl. S. 410.

wendung von Phenolphthalein als Indikator bewirkten Rücktitrierung des Alkaliüberschusses waren 2,05 ccm $^1/_{10}$ N.-Schwefelsäure und damit zur Sättigung von 0,2276 g Säure 7,95 ccm $^1/_{10}$ N.-Natronlauge = 0,018285 g metallisches Natrium erforderlich.

Eine einbasische Säure vorausgesetzt, berechnet sich hieraus das Molekulargewicht gemäß der Gleichung:

$$0{,}018285 : 0{,}2276 = 23 : x; \quad x = 286{,}3.$$

Gefunden:	Berechnet für $C_{18}H_{34}O_3$:
Mol.-Gew. 286,3	298

Die beobachtete Differenz zwischen dem auf diesem Wege gefundenen und dem berechneten Molekulargewicht erklärt sich aus der für alle Fettsäuren und diesen sich ähnlich verhaltende Säuren charakteristischen leichten hydrolytischen Dissoziation ihrer Alkalisalze in wässeriger Lösung.

Darf hiernach für zwei der nach der Formel vorhandenen drei Sauerstoffatome die Gegenwart in Form einer COOH-Gruppe angenommen werden, so deutet die der Säure noch eigentümliche Violettfärbung mit Ferrichlorid nicht nur auf die Anwesenheit einer Hydroxylgruppe, sondern auch, und zwar trotz ihrer der allgemeinen Formel $C_nH_{2n-2}O_3$ entsprechenden Zusammensetzung, darauf hin, daß diese Säure noch den Charakter einer zyklischen Verbindung, und zwar einer zyklischen Ortho-oxykarbonsäure besitzt, d. h., daß sie die COOH- und OH-Gruppe in 1 : 2-Stellung enthält. Ihre Zusammensetzung würde sonach der partiell aufgelösten Formel:

$$C_{17}H_{32}\begin{matrix}\text{OH} & (1)\\ \text{COOH} & (2)\end{matrix}$$

entsprechen.

Von Säuren der Formel $C_{18}H_{34}O_3$ sind zurzeit bekannt:

1. die Ricinolsäure: Schmp. 4—5° [1]),
2. die Ricinelaïdinsäure: Schmp. 50° [2]),
3. die Ricinsäure: Schmp. 81° [3]),
4. die Oxyölsäure: (flüssig)[4]),
5. die 9-Ketostearinsäure: Schmp. 83° [5]),
6. die 10-Ketostearinsäure: Schmp. 76° [6]),

---

[1]) Beilstein, I. Ergänzungsband z. 3. Aufl., 1901, S. 252.
[2]) Beilstein, 3. Aufl., I. Bd., 1893, S. 613.
[3]) ibidem S. 614.
[4]) ibidem S. 614.
[5]) Beilstein, I. Ergänzungsband, 1901, S. 252.
[6]) Beilstein, I. Ergänzungsband, 1901, S. 252.

7. die Lichesterylsäure: Schmp. 83,5—84° [1]),
8. eine Säure aus Quittensamen: (flüssig)[2]),
9. die Dinormalheptylacetessigsäure: (soweit aus der Literatur ersichtlich bis jetzt nur in Form ihres Aethylesters bekannt)[3]).

Von allen diesen Säuren könnte mit Rücksicht auf den übereinstimmenden Schmelzpunkt (76°) nur die unter 6 aufgeführte 10-Ketostearinsäure in Frage kommen.

Da die 10-Ketostearinsäure jedoch mit Ferrichlorid keine Färbung gibt, so dürfte in dieser, wie bereits oben erwähnt, zwischen der Cyklogallipharsäure ($C_{21}H_{36}O_3$) und der Gallipharsäure ($C_{16}H_{32}O_2$) liegenden und damit eine Vorstufe im Abbau jener zu dieser bildenden Spaltsäure ($C_{18}H_{34}O_3$), die mit Rücksicht auf diese genetischen Beziehungen als

Cyklomesogallipharsäure

unterschieden sein mag, auch eine bisher nicht bekannte Säure der Formel

$$C_{18}H_{34}O_3$$

gefunden sein.

Auf Grund dieses für die Erschließung der Konstitution der Cyklogallipharsäure außerordentlich wichtigen und wertvollen Ergebnisses schien es von wesentlichem Interesse, die Einwirkung des Wasserstoffsuperoxydes nunmehr, wenn möglich, bis zum Verschwinden der Ferrichloridreaktion auszudehnen: eine Voraussetzung, die bei der in nachstehender Weise getroffenen Versuchsanordnung ihre Bestätigung fand.

15 g Cyklogallipharsäure wurden hierzu mit überschüssigem Natriumhydroxyd in wässeriger Lösung auf dem Wasserbade in einer geräumigen Porzellanschale — eine solche ist wegen der Kohlendioxydentwickelung und des damit verbundenen Aufschäumens erforderlich — verseift. In diese Flüssigkeit wurde nunmehr solange 3,5% ige Wasserstoffsuperoxydlösung in Portionen von 500 g allmählich eingetragen, bis eine Probe der Reaktionsflüssigkeit mit Eisenchlorid keine Violettfärbung mehr gab. Auf 15 g Cyklogallipharsäure waren derart bei einer Versuchsdauer von etwa 60 Stunden 4500 g Wasserstoffsuperoxydlösung erforderlich.

Die ursprünglich farblose Lösung färbte sich dabei allmählich braun. Beim Ansäuern mit Salzsäure entstand ein gelber, flockiger

[1]) Beilstein, I. Ergänzungsband, 1901, S. 252.
[2]) Beilstein, I. Ergänzungsband, 1901, S. 253.
[3]) Beilstein, 3. Aufl., I. Bd., 1893, S. 612.

Niederschlag. Gleichzeitig trat der für Buttersäure charakteristische Geruch auf.

Das schwach saure Filtrat wurde daher der Destillation im Dampfstrom unterworfen. Dem sauer reagierenden Destillat konnte mittels Aether eine intensiv riechende Flüssigkeit entzogen werden, deren Siedepunkt bei 163° liegend gefunden wurde.

Die mit Kalilauge neutralisierte wässerige Lösung gab mit Silbernitrat und mit Calciumchlorid weiße Niederschläge; mit Kupfersulfatlösung einen blaugrünen Niederschlag, der in siedendem Wasser, wie auch nach dem Trocknen, in Benzin beim Erwärmen reichlich löslich war[1]). Aus beiden Lösungen schied sich das Salz beim Erkalten krystallinisch wieder aus.

Auf Grund dieses Verhaltens, wie nach dem beobachteten Siedepunkt, durfte die als Nebenprodukt der Oxydation auftretende Säure als identisch mit n-Buttersäure angesprochen werden, wie sie bereits früher[2]) bei der Oxydation der Cyklogallipharsäure mit Kaliumpermanganat beobachtet worden ist.

Neben Buttersäure konnte in dem Filtrat von dem mit Salzsäure erzeugten Niederschlage, wie bei der gemäßigten Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd auf Cyklogallipharsäure, in der vorbeschriebenen Weise auch hier Acrolein nachgewiesen werden.

Der beim Versetzen mit Salzsäure im Anfang erhaltene gelbe, flockige Niederschlag wurde auf einem Hartfilter ausgesüßt, in alkoholischer Lösung am Rückflußkühler mit Tierkohle entfärbt und durch Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol in farblosen Prismen erhalten. Aus Aceton krystallisiert der Körper in perlmutterschimmernden Blättchen, die bei 57,5° schmelzen.

Die alkoholische Lösung reagiert sauer. In ihr erzeugt Eisenchlorid nur Gelbfärbung.

Brom wird nicht addiert.

Ließ schon dieses Verhalten und der beobachtete Schmelzpunkt die Annahme berechtigt erscheinen, daß dieses Oxydationsprodukt der Cyklogallipharsäure identisch war mit der von Kunz-Krause und Schelle[3]) bei der Oxydation der Cyklogallipharsäure mit Kaliumpermanganat erhaltenen Gallipharsäure ($C_{16}H_{32}O_2$), so erhielt diese Vermutung durch die Elementaranalyse und fernerhin auch durch die Titration der Säure mit $^1/_{10}$ N.-Natronlauge ihre Bestätigung.

[1]) Heppe, Chemische Reaktionen, Leipzig 1875, S. 78.

[2]) Kunz-Krause und Schelle, dieses Archiv **242** (1904), S. 281.

[3]) a. a. O.

Die Verbrennung der über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Säure im Sauerstoffstrom mit vorgelegtem Kupferoxyd ergab folgende Werte:

1. 0,1502 g lieferten 0,4116 g CO_2 und 0,1732 g H_2O.
2. 0,2012 g lieferten 0,5532 g CO_2 und 0,2286 g H_2O.

	Gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	Mittel:	$C_{16}H_{32}O_2$:
C	74,73	74,98	74,86	75,00
H	12,81	12,62	12,71	12,50
O	12,46	12,40	12,43	12,50

Zur Ermittelung der Molekulargröße wurden 0,2038 g Säure in alkoholischer Lösung unter zeitweiligem Erwärmen auf dem Wasserbade mit $^1/_{10}$ N.-Natronlauge unter Verwendung von Phenolphthalein als Indikator direkt titriert. Es waren hierzu 7,85 ccm $^1/_{10}$ N.-Natronlauge = 0,018055 g metallisches Natrium erforderlich.

Unter der Annahme einer einbasischen Säure berechnet sich hiernach das Molekulargewicht gemäß der Gleichung:

$$0{,}018055 : 0{,}2038 = 23 : x;\ x = 259{,}6$$

	Gefunden:	Berechnet für $C_{16}H_{32}O_2$:
Mol.-Gew.	259,6	256

Als Produkte länger fortgesetzter Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd auf Cyklogallipharsäure in alkalischer Lösung entsteht sonach neben Acrolein und n-Buttersäure an Stelle der Cyklomesogallipharsäure

Gallipharsäure ($C_{16}H_{32}O_2$),

deren Schmelzpunkt jedoch nicht schon bei 54°[1]), sondern in völlig reinem Zustande erst bei 57,5° liegt. Obige frühere Angabe dürfte auf die Gegenwart geringer Mengen der von uns neben Gallipharsäure als weiteres Oxydationsprodukt der Cyklogallipharsäure nachgewiesenen Gallipinsäure[2]) mit dem Schmelzpunkt 49° in der früher zur Schmelzpunktbestimmung benutzten Gallipharsäure zurückzuführen sein.

4. Verhalten der Cyklogallipharsäure gegen Kaliumpermanganat.

Wie bereits eingangs erwähnt, entsteht bei der Oxydation der Cyklogallipharsäure mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung neben Buttersäure, Oxalsäure und Glyzerin: Gallipharsäure von der Zusammensetzung $C_{16}H_{32}O_2$.

[1]) J. prakt. Chemie 69 (1904), S. 422; Arch. d. Pharm. 242 (1904), S. 282.

[2]) Vgl. S. 412.

Abgesehen davon, daß eine eingehende Untersuchung dieser Fettsäure sowohl hinsichtlich ihrer Eigenschaften, wie ihres allgemeinen und besonderen Verhaltens bisher noch ausstand[1]), erschien eine nähere und möglichst quantitative Verfolgung des Reaktionsverlaufs auch noch deshalb von besonderem Interesse, weil die bisher erzielte Ausbeute an Gallipharsäure stets nur einige wenige Prozente der theoretisch zu erwartenden Menge betrug.

Zur Gewinnung der Gallipharsäure werden nach dem bereits früher mitgeteilten Verfahren[2]) 50 g Cyklogallipharsäure auf dem Wasserbade mit 60 g krystallisiertem Natriumkarbonat in wässeriger Lösung verseift und hierauf 125 g Kaliumpermanganat, in 3750 g Wasser gelöst, allmählich zugegeben. Nach vollständiger Entfärbung wird das abgeschiedene Mangansuperoxyd abgesaugt und das hellgelb gefärbte Filtrat mit verdünnter Salzsäure bis zur schwach sauren Reaktion versetzt. Der hierbei entstehende gelbliche, flockige, nach Buttersäure riechende Niederschlag wird auf dem Filter so lange mit Wasser gewaschen, als das Filtrat noch sauer reagiert. Nach dem Trocknen stellt das Oxydationsprodukt ein gelbliches, fettig anzufühlendes, geruchloses Pulver dar, welches nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol zunächst noch schwach gelblich gefärbte, bei 54° schmelzende Nadeln bildet[3]).

Da dieser Arbeitsgang, wie schon erwähnt, stets nur eine auffällig geringe Ausbeute an Gallipharsäure ergab, so lag die Vermutung nahe, daß der größte Teil der entstandenen Gallipharsäure durch Adsorption vom Manganschlamm zurückgehalten wird. Durch andauernde Extraktion des getrockneten Manganschlammes mit Alkohol am Rückflußkühler gelang es in der Tat, die Ausbeute an Gallipharsäure, die vom Mangansuperoxyd in Form ihrer Alkalisalze zurückgehalten wird, noch erheblich zu erhöhen.

Von besonderem Interesse ist hierbei der weitere Umstand, daß nach dem Abdestillieren des Alkohols der Destillationsrückstand eine tief braunrote Farbe besitzt und einen ausgesprochen orangeartigen Geruch verbreitet.

Aus diesem Rückstand kann die Gallipharsäure durch Ausfällen mit Salzsäure in der vorbeschriebenen Weise gewonnen werden.

Die derart gewonnene Säure ist unlöslich in Wasser, löslich in Alkohol, Aether und Benzol.

---

[1]) Ueber die Salze der Gallipharsäure vergleiche die vorhergehende Mitteilung: Dieses Archiv (1910), S. 294.

[2]) Kunz-Krause und Schelle, dieses Archiv 242 (1904), S. 283.

[3]) Vgl. das oben Angeführte.

Die Verbrennung der über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Säure im Sauerstoffstrom mit vorgelegtem Kupferoxyd lieferte folgende Werte:

1. 0,2375 g gaben 0,6444 g CO_2 und 0,2738 g H_2O.
2. 0,1765 g gaben 0,4813 g CO_2 und 0,2050 g H_2O.
3. 0,2372 g gaben 0,6438 g CO_2 und 0,2696 g H_2O.

Hieraus berechnen sich folgende Prozentwerte:

	Gefunden:			
	1.	2.	3.	Mittel:
C	74,00	74,37	74,02	74,13
H	12,81	12,90	12,63	12,78
O	13,19	12,73	13,35	13,09

Gefunden:	Berechnet f. $C_{16}H_{32}O_2$:	Berechnet f. { 25% $C_{14}H_{28}O_2$: 75% $C_{16}H_{32}O_2$:
C 74,13	75,00	74,68
H 12,78	12,50	12,45
O 13,09	12,50	12,87

Die gefundenen Werte entsprachen sonach in keiner Weise der von Kunz-Krause und Schelle[1]) für die Galliphar-säure ermittelten Zusammensetzung $C_{16}H_{32}O_2$, wohl aber annähernd einem Gemisch aus 25% einer Säure $C_{14}H_{28}O_2$ und 75% einer Säure $C_{16}H_{32}O_2$.

Daß hier in der Tat ein sogenanntes entektisches Gemenge zweier Fettsäuren mit einem glatten Schmelzpunkt vorlag, bewiesen die Analysen des Natrium- und Silbersalzes.

Das Natriumsalz, durch Neutralisieren der alkoholischen Lösung der Säure mit ½ N.-Natronlauge unter Verwendung von Phenolphthalein als Indikator erhalten, krystallisiert aus der verdünnten alkoholischen Lösung in Nadeln, die, im Vakuumexsikkator getrocknet, noch nicht bei 200° schmelzen.

Der Natriumgehalt des bei 100° bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Salzes wurde durch Abrauchen mit konzentrierter Schwefelsäure als Natriumsulfat bestimmt.

0,1652 g hinterließen 0,0440 g Na_2SO_4 = 8,63% Na.

Gefunden:	Ber. für $C_{16}H_{31}O_2Na$:	Ber. für { 25% $C_{14}H_{27}O_2Na$: 75% $C_{16}H_{31}O_2Na$:
Na 8,63	8,28	8,51

Der Silbergehalt des durch Fällen der neutralen Lösung des Natriumsalzes mit Silbernitrat erhaltenen Silbersalzes erwies sich ebenfalls als zu hoch.

[1]) Vergl. a. a. O.

0,2521 g hinterließen beim Glühen im Porzellantiegel 0,0776 g = 30,78% metallisches Silber.

Gefunden:	Ber. für $C_{16}H_{31}O_2Ag$:	Ber. für { 25% $C_{14}H_{27}O_2Ag$: 75% $C_{16}H_{31}O_2Ag$:
Ag 30,78	29,73	30,38

Eine Trennung der beiden Fettsäuren gelang schließlich durch fraktioniertes Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol. Die zuerst sich abscheidenden Nadeln wurden durch Absaugen von der Mutterlauge getrennt und aus Aceton in perlmutterglänzenden Blättchen erhalten. Diese Säure sintert bei 56,5° und schmilzt glatt bei 57,5°. Der Erstarrungspunkt liegt bei 55,75°.

Die Verbrennung der über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Säure im Sauerstoffstrom mit vorgelegtem Kupferoxyd ergab folgende Werte:

1. 0,1020 g lieferten 0,2796 g CO_2 und 0,1162 g H_2O.
2. 0,1774 g lieferten 0,4874 g CO_2 und 0,2030 g H_2O.

Hieraus berechnen sich die Prozentwerte:

	Gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	Mittel:	$C_{16}H_{32}O_2$:
C	74,76	74,93	74,85	75,00
H	12,66	12,71	12,68	12,50
O	12,58	12,36	12,47	12,50

Dieses Resultat fand seine Bestätigung durch Titration der Säure mit $^1/_{10}$ N.-Natronlauge unter Verwendung von Phenolphthalein als Indikator.

0,1178 g Säure in alkoholischer Lösung wurden unter beständigem Erwärmen auf dem Wasserbade mit $^1/_{10}$ N.-Natronlauge verseift. Es wurden bis zur bleibenden Rotfärbung, d. h. zur Sättigung von 0,1178 g Gallipharsäure, verbraucht 4,26 ccm $^1/_{10}$ N.-Natronlauge (Wirkungswert 9,29) = 0,01055 g metallisches Natrium.

Da die Gallipharsäure zu den einbasischen Säuren gehört, so berechnet sich das Molekulargewicht:

$$0{,}01055 : 0{,}1178 = 23 : x; \quad x = 256{,}8.$$

Die zweite Bestimmung lieferte folgende Werte:

0,1895 g Säure verbrauchten zur Sättigung 6,8 ccm $^1/_{10}$ N.-Natronlauge (Wirkungswert 9,29) = 0,016835 g metallisches Natrium.

$$0{,}016835 : 0{,}1895 = 23 : x; \quad x = 258{,}9.$$

	Gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	Mittel:	$C_{16}H_{32}O_2$:
Mol.-Gew.	**256,8**	**258,9**	**257,85**	**256**

Aufarbeitung der nach Abtrennung der Gallipharsäure hinterbliebenen Mutterlaugen.

Polycyklopharsäure.

Die bei der Krystallisation der Gallipharsäure erhaltenen Mutterlaugen wurden auf dem Wasserbade eingedampft. Die konzentrierte alkoholische Lösung stellte eine gelbgefärbte Flüssigkeit dar, die sich beim Stehen in der Kälte in ein schweres, gelbes Oel und eine heller gefärbte alkoholische Lösung sonderte. Eine oberflächliche Trennung beider Produkte wurde zunächst durch wiederholtes Schütteln mit Alkohol im Scheidetrichter erzielt. Da sich jedoch bei längerem Stehen aus dem Oel fortgesetzt weiße Krystallaggregate abschieden, so wurde die konzentrierte alkoholische Lösung des Oeles in eine Kältemischung gestellt, wobei das Oel zu einem schwach gelb gefärbten Krystallkuchen erstarrte, der durch Absaugen bei niederer Temperatur von der alkoholischen Lösung getrennt werden konnte.

Die derart erhaltenen Krystalle schmelzen bei 35° zu einem gelbbraunen, schon bei dieser Temperatur, mehr noch beim weiteren Erwärmen ausgesprochen orangenartig riechenden Oel mit schön olivgrüner Fluoreszenz.

Beim Erhitzen auf 250° im Schwefelsäurebade färbt sich das Oel dunkel rotbraun und zersetzt sich bei 280° ohne zu sieden.

Die alkoholische Lösung der Krystalle besitzt saure Reaktion, hinterläßt beim Verdunsten auf Papier einen Fettfleck und gibt mit Ferrichlorid eine charakteristisch bordeauxrote Färbung. Wasser scheidet daraus eine weiße, krystallinische Masse ab.

Der Körper ist in Aetzalkalien und in Ammoniak löslich. In der Lösung des neutralen Ammoniumsalzes bewirkt Silbernitrat einen weißen, flockigen Niederschlag; in der Lösung des Natriumsalzes entsteht auf Zusatz von Eisenchlorid eine rotorangefarbene Fällung.

Dieses gesamte Verhalten wies darauf hin, daß auch dieser zweite, neben der Gallipharsäure auftretende Spaltling der Cyklogallipharsäure wie jene den Charakter einer Karbonsäure besitzt.

Trotz der außerordentlich geringen Ausbeute, in der uns dieses Oxydationsprodukt der Cyklogallipharsäure zur Verfügung stand, war es doch möglich, eine Verbrennung sowohl des reinen Körpers wie der Silberverbindung auszuführen.

Das durch Fällen der neutralen Lösung des Kaliumsalzes mit Silbernitrat erhaltene Silbersalz stellt ein weißes, außerordentlich lichtempfindliches und daher leicht zur Zersetzung neigendes Pulver

dar, das aber trotzdem mit Erfolg durch Bestimmung des Silbergehaltes zu einer vorläufigen Ermittelung der Molekulargröße der freien Säure verwendet werden konnte.

0,3410 g hinterließen beim Glühen im Porzellantiegel 0,0598 g = 17,54% metallisches Silber.

Hieraus würde sich, unter der Annahme, daß eine einbasische Säure vorliegt, für die freie Säure nach der Gleichung:

$$17{,}54 : 100 = 107{,}9 : y;$$
$$x = y - 107{,}9 + 1;\ x = 508{,}3$$
(Mol.-Gew.) (Ag) (H)

das Molekulargewicht 508,3 ergeben.

Die Verbrennung des über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Silbersalzes im Sauerstoffstrom mit vorgelegtem Kupferoxyd ergab folgende Werte:

0,1684 g lieferten 0,0300 g Ag, 0,3676 g CO_2 und 0,1486 g H_2O.

Hieraus berechnet sich folgende prozentische Zusammensetzung:

	Gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	Mittel:	$C_{30}H_{59}O_5Ag$:
C	59,53	—	59,53	59,31
H	9,80	—	9,80	9,72
O	12,86	—	12,99[1])	13,18
Ag	17,81	17,54	17,68	17,79

Die Verbrennung der freien Säure lieferte folgende Werte:

0,3040 g ergaben 0,8032 g CO_2 und 0,3270 g H_2O.

Gefunden:	Berechnet für $C_{30}H_{60}O_5$:
C 72,06	72,00
H 11,95	12,00
O 15,99	16,00

Die auf Grund der Silberbestimmung und durch die Verbrennung des Silbersalzes ermittelte Molekulargröße der freien Säure, wie deren Charakter als einer einbasischen Säure erhielt eine weitere Bestätigung durch deren direkte Titration mit ½ N.-Kalilauge.

0,2802 g der Säure erforderten bei der Titration mit ½ N.-Kalilauge in alkoholischer Lösung unter Verwendung von Phenolphthalein als Indikator 1,15 ccm ½ N.-Kalilauge = 0,022425 g metallisches Kalium.

---

[1]) Umgerechnet auf den Mittelwert der beiden Ag-Bestimmungen.

Hieraus berechnet sich das Molekulargewicht der freien Säure nach der Gleichung:

$$0{,}022425 : 0{,}2802 = 39 : x;\quad x = 487{,}3.$$

	Gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	Mittel:	$C_{30}H_{60}O_5$:
Mol.-Gew.	508,3	487,3	497,8	500

Für zwei der im Molekül dieser Säure vorhandenen fünf Sauerstoffatome ist sonach mit dem Nachweis einer Karboxylgruppe die Art der Bindung bewiesen.

Betreffs der drei anderen Sauerstoffatome dürfte zunächst an das Vorhandensein dreier Hydroxylgruppen zu denken sein: eine Annahme, die in der charakteristischen Eisenchlorid-Reaktion einen Stützpunkt findet.

Ob nun aber dieses interessante Oxydationsprodukt der Cyklogallipharsäure, dessen Zusammensetzung der allgemeinen Formel $C_nH_{2n}O_3$ entspricht, und das vorläufig als **Polycyklopharsäure** unterschieden sein mag, tatsächlich als eine Oxykarbonsäure, und zwar als eine einbasisch-vieratomige Säure mit der partiell aufgelösten Formel:

$$C_{29}H_{59}O_3.COOH \text{ bezw. } C_{29}H_{56}\begin{cases} COOH \\ OH \\ OH \\ OH \end{cases}$$

anzusprechen ist, oder ob in diesem Produkt eine sogenannte zyklische Terpensäure, d. h. eine jener Säuren vorliegt, die künstlich vielfach schon dargestellt werden konnten, als pflanzliche Stoffwechselprodukte jedoch noch nicht bekannt sind, ließ sich bis jetzt wegen der geringen Ausbeute noch nicht feststellen, und muß einem späteren, eingehenden Studium vorbehalten bleiben.

Gallipinsäure.

Die bei der Reinigung des Oeles erhaltenen, schwach gelb gefärbten Mutterlaugen konnten durch Erwärmen mit Tierkohle am Rückflußkühler leicht entfärbt werden.

Der Verdampfungsrückstand der alkoholischen Filtrate war farblos. Die durch mehrfaches Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol erhaltenen Prismen schmolzen glatt bei 49°. Die alkoholische Lösung reagiert sauer. In derselben bewirkt Eisenchlorid nur Gelbfärbung. Die Substanz ist sonach sauerstoffhaltig. In verdünnten Alkalien ist der Körper löslich. Silbernitrat erzeugt in der neutralen Lösung des Natriumsalzes einen weißen, flockigen Niederschlag.

Die alkoholische Lösung hinterläßt beim Verdunsten auf Papier einen Fettfleck. Brom wird nicht addiert. Damit schien auch für dieses weitere Oxydationsprodukt der Cyklogallipharsäure der Charakter einer Fettsäure angedeutet.

Die Verbrennung der über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Säure im Sauerstoffstrom mit vorgelegtem Kupferoxyd ergab folgende Werte:

1. 0,1463 g lieferten 0,3942 g CO_2 und 0,1662 g H_2O.
2. 0,2923 g lieferten 0,7875 g CO_2 und 0,3324 g H_2O.

	Gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	Mittel:	$C_{14}H_{28}O_2$:
C	73,49	73,48	73,485	73,70
H	12,62	12,63	12,625	12,30
O	13,89	13,89	13,890	14,00

Aus diesen Zahlen ergibt sich für diese Säure die Formel $C_{14}H_{28}O_2$, der das Molekulargewicht 228 entsprechen würde.

Die Titration bestätigte diesen Befund.

0,1864 g Säure wurden in alkoholischer Lösung, unter bisweiligem Erwärmen auf dem Wasserbade und unter Verwendung von Phenolphthalein als Indikator, mit $^1/_{10}$ N.-Natronlauge verseift. Zur Sättigung waren 8,2 ccm $^1/_{10}$ N.-Natronlauge = 0,01886 g metallisches Natrium erforderlich.

Unter der Voraussetzung, daß eine einbasische Säure vorliegt, berechnet sich das Molekulargewicht gemäß der Gleichung:

$$0{,}01886 : 0{,}1864 = 23 : x; \quad x = 227{,}3.$$

Gefunden:	Berechnet für $C_{14}H_{28}O_2$:
Mol.-Gew. 227,3	228

Das Silbersalz wurde durch Fällen der neutralen Lösung des Natriumsalzes mit Silbernitrat als weißer, flockiger Niederschlag erhalten, der sich selbst im Dunkeln nach und nach bräunt.

Obwohl wegen dieser Veränderlichkeit dem ermittelten Silbergehalte nur eine bedingte Beweiskraft zugesprochen werden darf, so zeigen die gefundenen Daten doch eine hinreichende Annäherung an die theoretischen Werte, wie sie sich für eine einbasische Säure der Formel $C_{14}H_{28}O_2$ berechnen.

0,2446 g hinterließen beim Glühen im Porzellantiegel 0,0760 g = 31,07% metallisches Silber.

Gefunden:	Berechnet für $C_{14}H_{27}AgO_2$:
Ag 31,07	32,24

Auf Grund der Elementaranalyse, der Bestimmung der Molekulargröße, wie der Analyse des Silbersalzes darf auch dieses

Oxydationsprodukt der Cyklogallipharsäure, wie die Galliphar-säure, als eine wirkliche, nach der allgemeinen Formel

$$C_nH_{2n}O_2 \text{ bezw. } C_nH_{2n+1}.COOH$$

zusammengesetzte, das zweitniedrige Homologe der Galliphar-säure ($C_{16}H_{32}O_2 = C_{15}H_{31}.COOH$) darstellende Fettsäure, und zwar als eine Tetradecylsäure $C_{14}H_{28}O_2$ oder Tridekankarbonsäure $C_{13}H_{27}.COOH$ angesprochen werden.

Da nun von Säuren der Formel $C_{14}H_{28}O_2$ zurzeit erst drei:

1. die Myristinsäure[1]) mit dem Schmelzpunkt 53,8°;
2. die flüssige Tridekan-6-Karbonsäure[2]) oder Tridekan-ζ-Karbon-säure[3]) (Amylheptylessigsäure; Diönanthsäure)[2,3]) Sdp. 300 bis 310°;
3. eine Säure (aus indischem Geraniumöl)[3]) mit dem Schmelz-punkt 28,2°

bekannt sind, so dürfte in diesem Oxydationsprodukt der Cyklo-gallipharsäure ein bisher unbekanntes Isomeres dieser drei Säuren gegeben sein.

Für die aus den gewonnenen analytischen Daten abgeleitete Formel der Säure und damit ihre Stellung in der Reihe der homo-logen Fettsäuren spricht besonders auch der beobachtete Schmelz-punkt, wie die nachstehende Zusammenstellung zeigt:

$C_{12}H_{24}O_2$: 43,6°
$C_{13}H_{26}O_2$: 40,5°
$C_{14}H_{28}O_2$: 53,8°
$C_{15}H_{30}O_2$: 51°
$C_{16}H_{32}O_2$: 62,62°

Zur Unterscheidung von der Gallipharsäure sei dieses neue Homologe der Fettsäuren als Gallipinsäure bezeichnet.

Aufarbeitung des Manganniederschlages.
Resocyklopharol.

1. Unter Verwendung von Oxalsäure.

Der bei der Oxydation der Cyklogallipharsäure mit Kalium-permanganat hinterbliebene und zwecks vollständiger Gewinnung der Fettsäuren wiederholt am Rückflußkühler mit Alkohol extra-hierte Manganniederschlag stellte nach dem Trocknen eine dunkel-

[1]) Beilstein, III. Aufl., Bd. I, S. 441, No. 14.
[2]) Beilstein, III. Aufl., Bd. I, S. 441.
[3]) Richter, Lexikon der Kohlenstoffverbindungen, II. Abt., S. 1409.

bis schwarzbraune, lockere, pulverige Masse dar. Beim Erhitzen der trockenen Masse im Probierröhrchen entwickelten sich anfangs aromatisch, dann teerartig riechende, leicht brennbare Gase. Beim Schütteln mit Petroläther nahm dieser sofort eine dunkel rotbraune Farbe an.

Dieses Verhalten wies darauf hin, daß von dem fein verteilten Manganhyperoxyd noch anderweite Oxydationsprodukte der Cyklogallipharsäure durch Adsorption mit niedergerissen und derartig festgehalten wurden, daß sie selbst durch Alkohol nicht auszuziehen waren.

Zu ihrer Gewinnung wurde zunächst nun das Manganhyperoxyd durch Behandeln mit heißer konzentrierter Oxalsäurelösung entfernt. Es hinterblieb nach dem Filtrieren eine lockere, harzartige, gelbbraune Masse, aus der durch Auslaugen mit Aceton oder Petroläther ein dunkel rotbraunes, angenehm orangenartig riechendes Harz isoliert wurde.

Die Ausbeute aus 50 g Cyklogallipharsäure betrug 22,48 g.

Damit war es geglückt, den Träger des bereits von Kunz-Krause und Schelle mehrfach beobachteten orangenartigen Geruches in faßbarer Form zu gewinnen.

Das in dünnen Schichten durchscheinende Harz ist leicht zu einem gelben, elektrischen Pulver zerreiblich. Kalter Alkohol löst es unvollkommen; in heißem Alkohol ist es leichter löslich. Beim Erkalten scheidet sich der Körper aus den alkoholischen Lösungen in Flocken ab. Eisenchlorid erzeugt in ihnen einen rötlichen Niederschlag. In Aether, Chloroform, Benzol, Aceton, Petroläther, Terpentinöl, wie in Aetzalkalien ist das Harz ebenfalls löslich.

Die Lösungen reagieren sauer und besitzen olivgrüne Fluoreszenz. Die Substanz erweicht bei 73° und schmilzt bei 93° zu einer dunkel rotbraunen Flüssigkeit. Eine Probe, in Chloroform gelöst und mit dem gleichen Volumen konzentrierter Schwefelsäure geschüttelt, nimmt allmählich dunkel rotbraune Färbung an. Durch wiederholtes Lösen in Aceton und freiwilliges Verdunstenlassen dieser Lösungen konnte der Körper aschefrei erhalten werden.

Die Verbrennung der im Wassertrockenschrank bis zum konstanten Gewicht getrockneten Substanz im Sauerstoffstrom mit vorgelegtem Kupferoxyd ergab folgende Werte:

1. 0,3040 g lieferten 0,7939 g CO_2 und 0,2684 g H_2O.
2. 0,2982 g lieferten 0,7784 g CO_2 und 0,2568 g H_2O.

	Gefunden:		
	1.	2.	Mittel:
C	71,22	71,19	71,205
H	9,81	9,57	9,690
O	18,97	19,24	19,105

Diese Prozentzahlen führen zum einfachsten Formelausdruck: $C_{15}H_{24}O_3$.

	Berechnet:		Gefunden:
15 C	= 180	= 71,40	71,205
24 H	= 24	= 9,50	9,690
3 O	= 48	= 19,10	19,105

Diese Formel fand ihre weitere Bestätigung durch die nach der Beckmann'schen Methode der Gefrierpunkts-Erniedrigung mit Benzol als dem geeignetsten Lösungsmittel ausgeführte Molekulargewichtsbestimmung.

Es wurden folgende Werte erhalten:

Angewandte Menge Benzol	17,0100 g
Angewandte Menge Substanz	0,1989 g
Prozentgehalt der Lösung	1,1690%
Erstarrungspunkt des Benzols (Mittel aus drei Ablesungen)	1,460
Erstarrungspunkt der Lösung (Mittel aus drei Ablesungen)	1,685
Depression	0,225

Hieraus ergibt sich für das Molekulargewicht:

$$M = c \cdot \frac{p}{t} = 50 \cdot \frac{1,169}{0,225}$$

Gefunden:	Berechnet für $C_{15}H_{24}O_3$:
259,8	252

Dieses weitere Oxydationsprodukt der Cyklogallipharsäure, das als „**Resocyklopharol**“ unterschieden sein mag, erscheint noch deshalb von besonderem Interesse, als seine auf Grund dieser analytischen Befunde einwandfrei zu $C_{15}H_{24}O_3$ ermittelte Zusammensetzung auf unverkennbare Beziehungen zu den von Kunz-Krause und Schelle aus der Cyklogallipharsäure dargestellten zwei isomeren Nitrokörpern

$$C_{15}H_{24}(NO_2)_2O$$

und dem aus diesen gewonnenen Nitroamido-Derivat:

$$C_{15}H_{23}NO_2NH_2.OH$$

hinweist.

Verhalten des Resocyklopharols gegen metallisches Natrium.

Nach den Untersuchungen des einen von uns[1]) ist das unterschiedliche Verhalten gewisser an sich verwandter zyklischer Verbindungen beim Behandeln mit metallischem Natrium in alkoholischer Lösung für deren Identifizierung verwendbar. Diese Erfahrung, wie der aus der Formel $C_{15}H_{24}O_3$ sich ergebende Hinweis möglicher Beziehungen des Resocyklopharols zu den Sesquiterpenen ($C_{15}H_{24}$) ließ daher eine, wenn auch zunächst nur vorläufige Prüfung seines Verhaltens zu metallischem Natrium nicht ohne Interesse erscheinen.

In eine unter Erwärmen hergestellte Lösung von 2 g Resocyklopharol in ca. 50 ccm absolutem Alkohol wurde so lange metallisches Natrium in dünnen Scheibchen eingetragen, als noch Lösung des Metalls stattfand. Der sich abscheidende amorphe, braun gefärbte Niederschlag einer Natriumverbindung des Resocyklopharols wurde mit absolutem Alkohol bis zur neutralen Reaktion ausgewaschen und hierauf mit heißem Wasser aufgenommen. In der wässerigen Lösung erzeugt verdünnte Salzsäure von neuem eine flockige, braune Fällung. Nach dem Aussüßen mit kaltem Wasser und Trocknen über Schwefelsäure zeigte der Körper den unveränderten Schmelzpunkt 93° des Resocyklopharols.

Aufarbeitung des Manganniederschlages.

2. Unter Verwendung von Natriumsulfit.

Der bei der Oxydation der Cyklogallipharsäure mit Kaliumpermanganat entstandene Manganniederschlag wurde, in Wasser verteilt, mit Natriumsulfitlösung auf dem Wasserbade erwärmt und durch nachfolgendes Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure das Mangan in Lösung gebracht. Hierbei schieden sich Fettsäuren und Harz als einheitlicher, brauner Kuchen auf der klaren Lösung ab. Dieses Harz-Fettsäuregemisch wurde auf einem gehärteten Filter in der üblichen Weise ausgewaschen. Der Trennung des Harzes von den Fettsäuren stellten sich anfangs insofern Schwierigkeiten entgegen, als die entstandenen Produkte in den gewöhnlichen Lösungsmitteln annähernd gleich löslich waren. Andererseits wäre aber eine vollständige Befreiung der Fettsäuren von den harzartigen Anteilen durch tagelanges Digerieren der alkoholischen Lösung mit

---

[1]) Kunz-Krause, Ueber das Verhalten einiger Gruppen zyklischer Verbindungen zu metallischem Natrium. Arch. d. Pharm. **236** (1898), S. 542.

Tierkohle nur unter gleichzeitigem, fast vollständigem Verluste der harzartigen Produkte zu erreichen gewesen.

Eine befriedigende Trennung gelang schließlich nach folgendem Verfahren:

Die braunrote, olivgrün fluoreszierende, Fettsäuren und Harz enthaltende alkoholische Lösung wurde längere Zeit hindurch in einem Scheidetrichter erwärmt. Auf allmählichen Zusatz von Wasser trennt sich die Lösung in der Wärme in zwei Schichten: eine dunkelrote Schicht, die das Harz enthält, und eine hellgelbe, die Fettsäuren enthaltende Schicht. Durch öfteres Wiederholen dieser Operation gelang schließlich eine völlige Trennung der Fettsäuren vom Harz.

Die weitere Reinigung erfolgte in der oben beschriebenen Weise: Die beiden Fettsäuren, Gallipinsäure und Gallipharsäure, wurden durch fraktionierte Krystallisation getrennt, während das Harz durch Auslaugen mit kaltem Aceton oder Petroläther gereinigt wurde.

5. Ueber den quantitativen Verlauf des Abbaues der Cyklogallipharsäure durch Kaliumpermanganat.

Wie schon eingangs erwähnt wurde, sind bereits von Kunz-Krause und Schelle als weitere Spaltungsprodukte der Cyklogallipharsäure bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat Oxalsäure, n-Buttersäure und Glyzerin festgestellt worden.

Es erschien nun von besonderem Interesse, diese wie überhaupt sämtliche bisher nur qualitativ nachgewiesene Spaltlinge ihren Mengenverhältnissen nach zu ermitteln, um derart einen näheren Einblick in den quantitativen Verlauf dieses komplizierten Abbaues der Cyklogallipharsäure zu gewinnen.

Die im folgenden mitgeteilten Mengen der einzelnen Spaltlinge beziehen sich auf 50 g Cyklogallipharsäure, die in der eingangs beschriebenen Weise mit Kaliumpermanganat oxydiert wurden.

1. In dem nach Ausfällen der Gallipharsäure zu Anfang erhaltenen Filtrat (vergl. S. 407) wurde zunächst die Oxalsäure mit Calciumchlorid gefällt. Die Menge des erhaltenen trockenen Calciumoxalates: $(CO.O)_2Ca + H_2O$ betrug 13,14 g = 8,10 g $C_2H_2O_4$.

2. Aus dem Filtrat vom Calciumoxalatniederschlag wurde die Buttersäure nach dem Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure durch Destillation im Dampfstrom abgetrennt und aus dem mit Kalilauge neutralisierten Destillate durch Calciumchlorid als Calciumbutyrat gefällt.

Die Menge des über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Salzes: $(C_4H_7O_2)_2Ca + H_2O$, betrug 1,08 g = 0,82 g $C_4H_8O_2$.

3. Zum Nachweis des Glyzerins wurde der Verdampfungsrückstand des nach Abtrennung der Buttersäure hinterbliebenen Kolbeninhaltes im Soxhlet'schen Apparat mit absolutem Alkohol erschöpft. Nach dem Verdunsten des Alkohols hinterblieb eine wasserhelle, geruchlose, sirupdicke Flüssigkeit, die beim Erhitzen mit Kaliumbisulfat Acrolein entwickelte, das in der früher beschriebenen Weise mit ammoniakalischer Silberlösung nachgewiesen werden konnte.

Die Identifizierung dieses Oxydationsproduktes der Cyklogallipharsäure mit Glyzerin gelang außerdem auch noch mit Hilfe der von Reichl[1]) angegebenen, auf der Bildung von Glyzereïn beruhenden Reaktion:

Wurden zwei Tropfen der Flüssigkeit mit je zwei Tropfen Phenol und konzentrierter Schwefelsäure in einem Probierröhrchen vorsichtig bis zur Bildung einer festen Masse in der Schmelze erhitzt, so ging das erkaltete Reaktionsgemisch auf Zugabe von etwas Wasser und einigen Tropfen Ammoniak mit schön karminroter Farbe in Lösung.

Die erhaltene Menge Glyzerin betrug 1,10 g.

Nach diesen und den früher für die Fettsäuren (Gallipin- und Gallipharsäure) und das Resocyklopharol ermittelten Mengenverhältnissen kommt der quantitative Verlauf des Abbaues der Cyklogallipharsäure durch Kaliumpermanganat in folgenden Zahlen zum Ausdruck:

Gefunden aus 50 g Cyklogallipharsäure:	
Gallipin- und Gallipharsäure	14,05 g
Resocyklopharol	22,48 g
Calciumoxalat	13,14 g
Calciumbutyrat	1,08 g
Glyzerin	1,10 g
Berechnet auf 100 g Cyklogallipharsäure:	
Gallipin- und Gallipharsäure	28,10%
Resocyklopharol	44,96%
Oxalsäure	16,20%
Buttersäure	1,64%
Glyzerin	2,20%
Sonstige Spaltlinge (CO_2, H_2O) (Differenz auf 100)	6,90%
	100,00%

[1]) B. B. 9 (1876), S. 1429.

Als Produkte der Oxydation der Cyklogallipharsäure mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung auf dem Wasserbade entstehen demnach:

1. Eine Tetradecylsäure, $C_{14}H_{28}O_2$, die Gallipinsäure, mit dem Schmelzpunkt 49°,
2. Eine Hexadecylsäure, $C_{16}H_{32}O_2$, die Gallipharsäure, mit dem Schmelzpunkt 57,5°,
3. Oxalsäure,
4. n-Buttersäure,
5. Glyzerin,
6. rotes Resocyklopharol, $C_{15}H_{24}O_3$, mit dem Schmelzpunkt 93°, und
7. eine Säure, $C_{30}H_{60}O_5$, die Polycyklopharsäure, mit dem Schmelzpunkt 35°.

Dresden, im Mai 1910.

Arbeiten aus dem pharmazeutischen Institut der Universität Bern.

Untersuchungen über die Sekrete.

86. Ueber den Hondurasbalsam.

Von A. Tschirch und J. O. Werdmüller.

(Eingegangen den 10. VI. 1910.)

Der Hondurasbalsam, der im Handel jetzt unter dem Namen Bals. peruvian. alb. geht, ist bereits mehrfach untersucht worden, von Thoms und Biltz, von Tschirch und Burchhardt, von Hellström (in Hartwich's Laboratorium), von Schimmel & Co. und Gehe & Co. Ueber diese Untersuchungen ist zusammenfassend berichtet in Tschirch, „Harze und Harzbehälter", II. Aufl., S. 322 ff. Wir verweisen darauf.

Während Thoms und Biltz, sowie Gehe & Co. noch Beziehungen zum weißen Perubalsam, der von Tschirch und Germann untersucht worden war, suchten, ist besonders durch die Untersuchungen von Tschirch und Burchhardt fest-

gestellt worden, daß es sich um einen Liquidambarbalsam handelt, offenbar um den sogenannten Balsamum indicum album, den schon Guibourt und Bonastre in Händen hatten. A. a. O. (S. 328) wurden die seither erzielten Ergebnisse dahin zusammengefaßt, daß bisher in dem Balsam nachgewiesen wurden: freie Zimmtsäure, der Zimmtsäureester des Honduroresinols, Zimmtsäureester des Zimmtalkohols und Phenylpropylalkohols, ein Kohlenwasserstoff, Honduroresen und eine beim Vermischen des Balsams mit Alkohol ausfallende Substanz. Eine erneute Untersuchung wird als wünschenswert bezeichnet.

Wir haben sie vorgenommen. Leider standen uns auch diesmal wieder nur geringe Mengen des Balsams — alles in allem nur 300 g — noch dazu in zwei äußerlich nicht ganz übereinstimmenden Mustern zur Verfügung, die wir Schimmel & Co. in Miltitz, Fr. Walter Müller in Hamburg, sowie Gehe & Co. verdanken. Aber wir sind doch wieder ein Stück weiter gekommen.

Der helle Hondurasbalsam.

Uns lagen drei Proben vor, die ein spezifisches Gewicht von 1,0886, 1,0905 und 1,0884 besaßen und einen ausgesprochenen Styraxgeruch besaßen. Die Säurezahl betrug im Mittel 32,67, die Verseifungszahl 173,2. Auf Zimmtsäure berechnet würden diese Zahlen einem Gesamtgehalt von 45,66% Zimmtsäure und einem Gehalt von 8.614% freier Säure entsprechen. Darnach wäre der Hondurasbalsam beträchtlich ärmer an freier Zimmtsäure als der Styrax, während er in betreff des Gesamtgehaltes an freier Zimmtsäure nur wenig hinter diesem zurückbliebe (vergl. Tschirch und van Itallie in Tschirch, „Harze und Harzbehälter", II. Aufl., S. 308).

Ausschüttelung mit Sodalösung.

Der Balsam wurde in Aether gelöst und mit 1% Sodalösung ausgeschüttelt. An die Soda trat eine Substanz, die sich als Zimmtsäure, F = 133°, erwies,

Gefunden:	Berechnet für $C_9H_8O_2$:
C = 72,84	72,97%
H = 5,507	5,44%

sowie ein Harzester aus der Klasse der Resinolresine,

der bei der Verseifung in alkalischer Lösung mit Wasserdampf einmal Zimmtsäure, F = 133°,

Gefunden:	Berechnet für $C_9H_8O_2$:
C = 72,75	72,97%
H = 5,36	5,44%

und sodann ein farbloses Resinol lieferte, das als Honduroresinol erkannt wurde.

Gefunden:		Berechnet für $(C_{16}H_{26}O_2)_n$:
C = 76,62	76,81	76,80%
H = 10,46	10,49	10,40%

Der Körper besaß einen Schmelzpunkt von 166—167°, löste sich in den gewöhnlichen Harz-Lösungsmitteln, schwer in Petroläther, nicht in verdünnter Kalilauge. Fügt man konzentrierte Kalilauge hinzu und kocht, so fallen beim Erkalten feine Nädelchen von Honduroresinolkalium aus. Er gab die Phytosterinreaktionen.

Tschirch und Burchhardt sind dem gleichen Resinol in einer anderen Probe Honduraśbalsam begegnet (F = 160—165°) und haben ihm den Namen Honduroresinol gegeben. Es ist isomer mit dem

Storesinol (Tschirch und van Itallie) F = 156—161°, aus dem orientalischen Styrax,

Styresinol (Tschirch und van Itallie) F = 161—162°, aus dem amerikanischen Styrax,

Benzoresinol (Tschirch und Lüdy) F = 274° in Siam- und Sumatrabenzoë,

Honduresinol (Hellström) F = 286°, in einem anderen Muster Honduraśbalsam,

denen allen die Formel $(C_{16}H_{26}O_2)_n$ zukommt (vergl. Tschirch, „Harze", II. Aufl., S. 325) und deren Lösung in Schwefelsäure ein dunkles Absorptionsband zwischen $\lambda = 0{,}520$ und $\lambda = 0{,}550$ gibt. Diese Resinole sind die charakteristischen Bestandteile der Balsame der Styraxgruppe.

Das Honduroresinol wird begleitet von einer in verdünnter Kalilauge leicht löslichen Substanz vom Schmelzpunkt 160—165°, die isomer der Metacopaivasäure von Strauß und der Gurjunsäure von Werner ist, gleichfalls die Phytosterinreaktionen gibt, und die bei der Analyse ergab

Gefunden:		Berechnet für $(C_{22}H_{34}O_4)_n$:
C = 72,85	72,72	72,93%
H = 9,24	9,34	9,39%

Ausschüttelung mit verdünnter Kalilauge.

An 1% Kalilauge gab der Balsam neben Resten von aus der spontanen Verseifung von Zimmtsäureestern stammender Zimmtsäure (F. = 133°) weitere Mengen des Zimmtsäureesters des Honduroresinols ab, der bei der Verseifung in alkalischer Lösung mit Wasserdampf einerseits Zimmtsäure F = 133°,

	Gefunden:		Berechnet für $C_9H_8O_2$:
C =	72,76	72,99	72,97%
H =	5,49	5,51	5,44%

andererseits Honduroresinol (F = 158°),

	Gefunden:	Berechnet für $(C_{16}H_{26}O_2)_n$:
C =	76,69	76,80%
H =	10,51	10,40%

lieferte.

Auch hier war als Begleiter eine in Kalilauge leicht lösliche Substanz zu konstatieren, die ebenfalls die Phytosterinreaktionen gab und verbrannt folgende Werte lieferte:

	Gefunden:		Berechnet für $(C_{20}H_{32}O_5)_n$:
C =	68,21	68,11	68,13%
H =	9,14	9,18	9,13%

Während des Ausschüttelns schied sich im Scheidetrichter eine Substanz ab, die in Form farbloser Flocken auf der wässerigen Schicht schwamm. Sie löste sich weder in 1% Kalilauge, noch in Wasser. Aether, Alkohol, Methylalkohol, Aceton lösen nur sehr wenig, in Chloroform und Schwefelkohlenstoff quillt die Substanz.

Sie wurde mit 1% alkoholischer Kalilauge zwei Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Es ging ein wenig an Alkali und die aus der Lösung abgeschiedene Substanz löste sich teilweise in Aether. Der in Aether unlösliche Teil schmolz zwischen 285 und 290°. Die Hauptmenge war aber in alkoholischer Kalilauge unlöslich. Sie ließ sich durch Aceton trennen, welches einen Körper vom Schmelzpunkt 195—205° aufnahm und eine graue, seidenartig glänzende Substanz zurückließ, die durch Eingießen der Chloroformlösung in Alkohol gereinigt und als weißes Pulver erhalten werden konnte. Sie ist unlöslich in Alkohol, Aceton, Aether und Petroläther, schmilzt sehr hoch (über 300°) und gibt die Phytosterinreaktionen nicht. Die Substanz zeigt die Eigenschaften der Resene und mag β-Honduroresen genannt werden.

Die Verbrennungszahlen nähern sich denen des Honduroresens von Burchhardt.

	Gefunden:			Berechnet für $(C_{38}H_{38}O_4)_n$:
C =	81,71	81,87	81,59	81,72%
H =	6,89	6,83	6,72	6,81%

Substanzen mit Tannolreaktionen wurden nicht aufgefunden.

Der mit Alkalien erschöpfte Balsam (das sogen. Cinnamëin).

Der mit Alkalien erschöpfte Balsam bildet nach dem Verjagen des Aethers und Trocknen über Chlorcalcium ein gelbliches Oel, das mehr als die Hälfte des Gewichtes des Balsams ausmacht.

Ein Teil wurde der Destillation im Vakuum unterworfen, wobei ein großer Teil verharzt zurückblieb und sich Zimmtsäure (F = 133°) sowohl im Kühlrohr wie aus der letzten Fraktion abschied, und drei Fraktionen:

I zwischen 275° und 300°
II zwischen 300° und 320°
III zwischen 320° und 346°

erhalten wurden. Die beiden ersten Fraktionen lieferten bei der Verseifung wieder Zimmtsäure (F = 133°), die dritte einen in schönen, langen Nadeln vom Schmelzpunkt 58° krystallisierenden Körper, der leider nur in so geringen Mengen erhalten wurde, daß er nicht weiter studiert werden konnte.

Die erste Fraktion (s. oben) ergab bei der Analyse:

C = 84,39 84,14%
H = 9.31 9,39%

Sie wurde im Vakuum rektifiziert. Der erste Anteil, der zwischen 160 und 180° überging, ergab:

C = 86,02 86,33%
H = 10,35 10,29%

Der zweite, der zwischen 180 und 220° überging, ergab nach dem Absaugen abgeschiedener Zimmtsäure ein bei gewöhnlichem Druck bei 250—257° siedendes Oel, das ergab:

C = 84,09 83,97%
H = 10,43 10,64%

Die zweite Fraktion, eine geringe Menge eines gelben Oeles, das, in vacuo rektifiziert, bei 180—200° überging, ergab:

C = 83,66 83,81%
H = 8,90 9,00%

Aus der dritten Fraktion ließ sich ein Kohlenwasserstoff, den wir Honduran nennen, isolieren, der bei gewöhnlichem Drucke bei 154—155° als farblose Flüssigkeit übergeht und der analysiert folgende Zahlen liefert:

	Gefunden:				Berechnet für C_8H_{10}:
C =	90,54	90,76	90,49	90,78	90,50%
H =	9,43	9,07	9,08	9,43	9,50%

Dieser Kohlenwasserstoff enthält zwei Wasserstoffe mehr als das Styrol und ist isomer mit den Xylolen und dem Aethylbenzol, sein Siedepunkt liegt aber höher.

Er wird näher studiert werden, sobald mehr Material erhältlich ist.

Aus dieser Fraktion wurden aber auch neben sauerstoffhaltigen Anteilen kleine Mengen Distyrol isoliert (s. unten).

Die zweite Hälfte des „Cinnameins" wurde nun mit 1% Kalilauge am Rückflußkühler verseift, die Verseifungslauge alle zwei Stunden von dem Oel abgetrennt und durch neue ersetzt, bis in ihr keine Zimmtsäurereaktion mehr auftrat. Die Verseifungslauge lieferte viel Zimmtsäure (F = 133°).

	Gefunden:	Berechnet:
C =	72,75	72,97%
H =	5,51	5,44%

Das verseifte Oel wurde im Wasserdampfstrom destilliert, das Destillat ausgeäthert und fraktioniert.

Die erste Fraktion, die bei 140—155° überging, lieferte einen Kohlenwasserstoff, der von dem oben beschriebenen verschieden war. Er ergab:

	Gefunden:		Berechnet für $(C_3H_4)_n$:
C =	90,12	90,03	89,93%
H =	10,16	10,07	10,07%

Der Kohlenwasserstoff (C_9H_{12}?) ist isomer mit dem n-Propylbenzol, dem Iso-Propylbenzol (Cumol), den Methyläthylbenzolen und den Trimethylbenzolen (z. B. dem Mesitylen). Am nächsten kommt ihm im Siedepunkt das Cumol (153°) und das n-Propylbenzol (157°). In seiner Zusammensetzung stimmt er mit dem von Tschirch und Burchhardt im Hondurasbalsam gefundenen Kohlenwasserstoff:

C = 90,16%
H = 10,19%

Die zweite, dritte und vierte Fraktion waren sauerstoffhaltig.

	II.	III.		IV.	
	155—180°	180—200°		200—205°	
C =	88,26	86,50	86,40	86,18	86,18%
H =	10,58	12,52	12,68	11,23	11,33%

Da an dieser Stelle von Thoms und Biltz schon Phenylpropylalkohol und Zimmtalkohol gefunden waren, wurden sie nicht weiter untersucht.

Das bei der Wasserdampfdestillation im Kolben zurückbleibende Oel wurde über Chlorcalcium getrocknet und im Vakuum fraktioniert. Die erste Fraktion (220—280°) bestand nur aus wenigen Tropfen. Die zweite Fraktion (280—305°) wurde bei normalem Druck in zwei Anteile zerlegt.

	a		b	
C =	86,56	86,86	81,62	81,53%
H =	9,40	9,38	9,99	9,89%

Die dritte Fraktion (305—315°) lieferte farblose Nadeln und ein farbloses Oel, das neben sauerstoffhaltigen Anteilen wieder den Kohlenwasserstoff C_8H_{10} (s. oben) enthielt:

	Gefunden:		Berechnet:
C =	90,57	90,48	90,50%
H =	9,54	9,42	9,50%,

der durch wiederholte sorgfältige Fraktionierung daraus isoliert werden konnte (Sdp. 140—150°).

Aus den sauerstoffhaltigen Anteilen wurde Zimmtalkohol:

	Gefunden:	Berechnet für $C_9H_{10}O$:
C =	80,34	80,54%
H =	7,58	7,51%

vom Siedepunkt 250° isoliert, der bei der Chromsäureoxydation Zimmtsäure lieferte.

Die Krystallnädelchen, die während der Destillation (s. oben) und beim Abkühlen des Destillates erhalten worden waren, wurden wiederholt aus heißem Alkohol umkrystallisiert und schließlich in farblosen Blättchen vom Schmelzpunkte 123° erhalten. Sie erwiesen sich als Distyrol:

	Gefunden:		Berechnet für $(C_8H_8)_2$:
C =	92,41	92,28	92,23%
H =	7,87	7,73	7,74%

dessen Schmelzpunkt bei 124° angegeben wird.

Der größte Teil des Oeles (s. oben) verharzte bei der Destillation, so daß bei der nächsten Untersuchung ein anderer Gang eingeschlagen wurde, der denn auch zu neuen überraschenden Resultaten führte.

Das „Cinnamein" dieses Hondurasbalsams enthält also neben Kohlenwasserstoffen (C_8H_8, C_8H_{10}, C_9H_{12}) Zimmtsäureester des Zimmtalkohols und (nach Thoms und Biltz, sowie Hellström) auch des Phenylpropylalkohols. Jedenfalls steckt in ihm auch das Honduro l (s. unten).

Der dunkele Hondurasbalsam.

Das zweite Muster war bräunlich gefärbt, stimmte aber im Geruche ganz mit dem oben beschriebenen überein. Das spezifische Gewicht der beiden Muster war auch ungefähr dasselbe (1,0897 und 1,0915).

Die Säurezahl betrug 29,9, die Verseifungszahl 153,9. Daraus berechnen sich für Zimmtsäure 7,89% freie Säure und 40,59% Gesamtsäure.

Ausschüttelung mit Sodalösung.

Aus der Ausschüttelung mit 1% Sodalösung wurde isoliert: freie Zimmtsäure,

Gefunden:	Berechnet für $C_9H_8O_2$:
C = 72,80	72,97%
H = 5,49	5,44%

sodann der Zimmtsäureester eines (isomeren?) Honduroresinols (F = 141°).

Für das Honduroresinol wurde

Gefunden:	Berechnet für $(C_{16}H_{26}O_2)_n$:
C = 76,91	76,80%
H = 10,33	10,40%

Für die bei der Hydrolyse abgespaltene Zimmtsäure (F = 133°)

Gefunden:	Berechnet für $C_9H_8O_2$:
C = 72,74	72,97%
H = 5,46	5,44%

Die Phytosterinreaktionen traten auch bei diesem Resinol in typischer Weise ein. Es war in verdünntem Alkali unlöslich und lieferte ein krystallisierbares Natriumsalz.

Begleitet wird das Resinol von einem Körper (F = 163—165°), der ebenfalls die Phytosterinreaktionen gibt, aber in verdünntem Alkali löslich ist. Für diesen wurde

	Gefunden:		Berechnet für $(C_{20}H_{30}O_4)_n$:
C =	71,53	71,57	71,81%
H =	9,27	9,20	9,04%

Der Körper scheint ein Homologes der an gleicher Stelle gefundenen Substanz des hellen Hondurasbalsams zu sein.

Ausschüttelung mit Kalilauge.

Die Ausschüttelung mit 1% Kalilauge lieferte wieder beträchtliche Mengen Zimmtsäure

Gefunden: C = 73,03 H = 5,57%

sowie etwas Zimmtsäure-Honduroresinolester und einen Körper mit Phytosterinreaktionen:

	Gefunden:		Berechnet für $(C_{17}H_{26}O_4)_n$:
C =	69,08	96,29	69,39%
H =	9,00	8,83	8,84%

Beim Ausschütteln schied sich eine Substanz in ziemlich beträchtlicher Menge ab, die nach dem Waschen mit Aether und Wasser durch Erhitzen mit alkoholischer Kalilauge am Rückflußkühler von allen alkalilöslichen Substanzen befreit wurde. Der Rückstand, ein seidenglänzendes Harz, wurde mit Aceton ausgezogen. Die in Aceton lösliche Substanz schmolz nach dem Reinigen unscharf bei 169—172° und löste sich leicht in Aceton und Chloroform, schwerer in Alkohol und Aether, nicht in Petroläther. Sie gab die Phytosterinreaktionen nicht und besaß den Charakter eines Resens. Die Verbrennungszahlen C = 80,93, H = 7,28 stimmen nicht auf die des β-Honduroresens.

Der in Aceton unlösliche Körper war nicht aschefrei zu erhalten.

Der mit Alkalien erschöpfte Balsam (das sog. Cinnamëin).

Das nach dem Verjagen des Aethers zurückbleibende Oel wurde so lange mit wässeriger Kalilauge verseift als noch Zimmtsäure abgespalten wurde, und das hydrolysierte Oel mit Wasserdampf destilliert. Auf dem Destillat schwammen Nadeln, die umkrystallisiert bei 85° schmolzen, aber, da in zu geringer Menge erhalten, nicht näher untersucht werden konnten. Ueberging ein Oel, das fraktioniert wurde:

	I. 130—160°		II. 160—190°		III. 190—210°	
C =	89,35	89,04 89,21	84,80	84,96	84,24	84,18
H =	8,88	8,75 8,67	10,23	10,23	11,17	11,06

Die Fraktion III lieferte bei der Rektifikation:

C = 84,14 H = 10,65%.

IV.

210—215°

C = 83,62 83,87%
H = 10,81 10,95%

In diesen Fraktionen stecken neben Kohlenwasserstoffen sauerstoffhaltige Anteile. Sie wurden, da die erhaltenen Mengen zu gering waren, nicht weiter untersucht (s. oben).

Das mit Wasserdampf nicht flüchtige Oel erstarrt in fester Kohlensäure krystallinisch, doch schmelzen beim Herausnehmen die Krystalle wieder. Das Oel wurde daher mit absolutem Alkohol vermischt und mit fester Kohlensäure abgekühlt. Die am Boden sich abscheidende Krystallmasse wurde nun mit absolutem Alkohol gewaschen und mit warmem Petroläther getrennt. Der in Petroläther unlösliche Teil löst sich in Chloroform und kann aus dieser Lösung mit Alkohol gefällt werden. Gereinigt schmilzt der Körper bei 163°, löst sich schwer in Aceton und Aether, nicht in Alkalien. Er gibt die Phytosterinreaktionen nicht und trägt den Charakter eines Resens.

Gefunden:

C = 82,37 82,15%
H = 6,99 7,04%

Aus der Petrolätherlösung schied sich beim Abkühlen mit Kohlensäure eine Krystallmasse ab. Die Krystalle, zu Drusen vereinigte Nadeln, schmolzen gereinigt bei 42,5°, lösten sich leicht in Chloroform und Aceton, schwerer in Alkohol und Petroläther, nicht in Alkalien. Die Analyse ergab:

Gefunden:		Berechnet für $C_{17}H_{16}O_2$:
C = 81,17	80,83	80,91%
H = 6,40	6,34	6,39%

Die Benzoylierung lieferte ein Dibenzoat (F = 38°).

Gefunden:	Berechnet für $C_{17}H_{14}O_2(C_6H_5CO)_2$:
C = 80,65	80,81%
H = 5,11	5,25%

Es lag also ein zweiatomiger Alkohol vor. Er wurde Honduriol genannt.

Das Molekulargewicht wurde zu 249,7 gefunden, berechnet für $C_{17}H_{16}O_2$: 252,1.

Die Jodzahlbestimmung ergab eine Addition von 1,65 — 2,01 — 2,64 Atomen Jod auf ein Molekül Substanz. Man darf also

annehmen, daß zwei Atome Jod addiert werden, also eine doppelte Bindung vorhanden ist. Das Hondurol folgt dem Formeltyp $C_nH_{2n-18}O_2$. Es ist isomer mit der Distyrensäure, aber nicht mit ihr identisch.

Sobald mehr Material erhältlich ist, soll dieser neue Alkohol näher studiert werden.

In der beim Auslaugen der abgeschiedenen Krystallmasse erhaltenen alkoholischen Lösung stecken aber noch weitere Körper. Das nach Verjagen des Alkohols übrigbleibende Oel erstarrt in flüssiger Kohlensäure amorph. Es wurde im Vakuum fraktioniert. In der zweiten Fraktion (194°) war Phenylpropylalkohol enthalten:

Gefunden:	Berechnet für $C_9H_{12}O$:
C = 78,57	79,41%
H = 8,90	8,82%

Die dritte Fraktion (230—240°) wurde unter normalem Druck rektifiziert:

	I.	II.
	190—200°	200—220°
C =	84,26	83,91%
H =	8,45	8,05%

Die vierte Fraktion (ca. 243°) wurde ebenfalls unter normalem Druck rektifiziert:

	I.		II.	III.
	161—164°		250°	296°
C =	89,78	89,95	83,95%	(enthielt Distyrol)
H =	8,98	8,82	7,85%	

Während der Destillation hatten sich im Kühlrohre und in den beiden letzten Fraktionen Kryställchen abgesetzt, die nach dem Umkrystallisieren aus heißem Alkohol bei 124° schmolzen. Es war Distyrol:

Gefunden:	Berechnet für $(C_8H_8)_2$:
C = 92,30	92,23%
H = 7,79	7,74%

Die oben beschriebene Methode durch Kohlensäurekühlung der „Cinnameine" zu krystallisierten Produkten zu gelangen, die hier zur Auffindung eines neuen krystallisierbaren Alkohols von niedrigem Schmelzpunkt und hohem Siedepunkt, dem Hondurol, geführt hatte, wird jetzt auch an anderen Balsamen der Styraxgruppe und der Benzharze erprobt werden.

Arbeiten aus dem pharmazeutischen Institut der Universität Bern.

Untersuchungen über die Sekrete.

87. Notiz über den Cabureibabalsam.

Von A. Tschirch und J. O. Werdmüller.

(Eingegangen den 10. VI. 1910.)

Vor kurzem hat Schaer über einen seltenen Balsam berichtet, der aus Brasilien stammt und in kleine, etwa 20 g fassende Kalebassen abgefüllt wird. Schaer hat gezeigt, daß es sich höchst wahrscheinlich um den schon von Piso beschriebenen Cabureibabalsam, den Guibourt als Baume de Pérou brun oder rouge en coques (en cocos) bezeichnet, handelt, der von Myrocarpus fastigiatus und frondosus gesammelt wird.

Da Herr Professor Schaer zwei der kleinen Kalebassen dem pharmazeutischen Institut geschenkt hatte, wurde die eine derselben zu einer kleinen Untersuchung benutzt.

Der Behälter wurde zertrümmert und die Stücke mit Aether am Rückflußkühler ausgezogen. Die braune ätherische Lösung wurde mit 1% Sodalösung ausgeschüttelt; die alkalische Flüssigkeit angesäuert, der ausgeschiedene Harzkuchen abfiltriert, das Filtrat neutralisiert, auf ein kleines Volumen eingedampft und dann angesäuert. Es fiel ein krystallinischer Niederschlag aus, der mit Tierkohle gereinigt, bei 121° schmelzende Krystalle lieferte, die analysiert sich als Benzoësäure erwiesen.

Gefunden:	Berechnet für C_6H_5COOH:
C = 68,72	68,85%
H = 5,08	4,96%

Die Substanz gab alle Benzoësäurereaktionen, z. B., mit Natriumhydroxyd neutralisiert, mit Eisenchlorid einen rotbraunen Niederschlag.

Zimmtsäure war nicht nachzuweisen.

Schaer erhielt einen 3—4° höher schmelzenden Körper, den er für unreine Benzoësäure hielt.

Der beim Ansäuern ausfallende Harzkörper (s. oben) wurde in 1% Kalilauge gelöst und am Rückflußkühler verseift. Die Verseifung lieferte einerseits wieder Benzoësäure (F = 121°), andererseits ein Resinotannol, das, da es mit keinem der bekannten Tannole übereinstimmte, als Cabureibaresinotannol bezeichnet werden mag. Es gibt in alkoholischer Lösung mit Eisenchlorid zuerst eine olivgrüne Färbung, dann einen braunschwarzen Niederschlag, mit Kaliumchromat einen orangefarbenen Niederschlag, mit Bleiacetat einen hellbraunen Niederschlag.

Eine vorläufige Analyse ergab:

Gefunden:	Berechnet für $C_{14}H_{18}O_4$:
C = 66,92	67,20%
H = 7,46	7,20%
Toluresinotannol $C_{17}H_{18}O_5$:	Peruresinotannol $C_{18}H_{20}O_5$:
C = 67,54	68,45%
H = 5,92	6,28%

Die Verseifungsflüssigkeit, aus der die Benzoësäure isoliert worden war, gab an Aether Vanillin ab, das durch Petroläther isoliert, in den charakteristischen Krystallen vom Schmelzpunkt 80° erhalten wurde. Die Menge reichte für eine Analyse nicht aus, doch traten alle Reaktionen des Vanillins, mit Phloroglucin-Salzsäure, Eisenchlorid etc. deutlich ein. An Kalihydrat trat noch etwas Tannolbenzoat.

Nach dem Ausschütteln mit den Alkalien blieb im Aether ein rotbrauner Körper gelöst, der schon bei Körpertemperatur schmolz und an siedenden Alkohol eine in feinen Nädelchen krystallisierende Substanz abgab, deren Menge aber für eine weitere Untersuchung nicht ausreichte.

Ein „Cinnamein" war in dem Balsam nicht enthalten.

Arbeiten aus dem pharmazeutischen Institut der Universität Bern.

Untersuchungen über die Sekrete.

Von A. Tschirch.

88. Ueber den Benin-Copal.

Von M. Kahan.

Die zur Untersuchung herangezogenen Copale verdanken wir den Herren Worlée & Co. in Hamburg. Sie gehören zu den Kopaibo-Copalen des Tschirch'schen Systems[1]).

Löslichkeit.

Zirka 1 g genau abgewogenen und gut gepulverten Copals wurde mit der ungefähr 20 fachen Menge Lösungsmittel in einem Erlenmeyer-Kolben übergossen und häufig umgeschüttelt. Nach 5—7 Tagen wurde der gelöste Teil dekantiert und das Lösungsmittel erneuert. Der Copal wurde so lange auf diese Weise behandelt, bis er an das Lösungsmittel nichts mehr abgab. In keinem Lösungsmittel (außer Aether-Alkohol) löste sich alles.

Die erhaltenen Lösungen wurden auf tarierten Uhrgläsern zur Trockne eingedampft.

Vom Benin-Copal löste sich in:

Alkohol	ca. 60%
Aether	„ 45,5%
Aceton	„ 35%
Benzol	„ 32%
Chloroform	„ 33%
Eisessig	„ 41%
Essigäther	„ 44%
Petroläther	„ 11%
Aether-Alkohol	alles.

Schmelzpunkt.

Der gepulverte Copal wurde im Exsikkator über Schwefelsäure aufbewahrt bis der Schmelzpunkt sich nicht mehr änderte. Wie alle Copale zeigt auch der Benin-Copal keinen scharfen

[1]) Tschirch, Harze und Harzbehälter, II. Aufl., S. 767. Dort auch die Literatur.

Schmelzpunkt. Bei 120° fängt der Copal zu sintern an und bei 166° bildet er eine klare, durchsichtige Masse.

Konstanten:

Säurezahl direkt, im Mittel	101,15
Säurezahl indirekt, im Mittel	118,75
Verseifungszahl kalt, nach 24 Stunden .	134,4
Verseifungszahl kalt, nach 48 Stunden .	143,5
Verseifungszahl heiß, nach 1 Stunde . .	149,8
Verseifungszahl heiß, nach 2 Stunden .	146,3
Jodzahl	61,02

Trockene Destillation.

Es wurden 100 g feingepulverter Benin-Copal in einer tubulierten Retorte auf dem Sandbade der trockenen Destillation unterworfen. Zuerst bräunte sich die Substanz, blähte sich auf und schmolz dann zu einer dunkelbraunen Flüssigkeit, aus der sich weiße Nebel entwickelten. Bei 120—145° gingen 4,0 etwas grünlich gefärbtes, an der Luft gelblich werdendes ätherisches Oel von charakteristischem Terpengeruch über; zwischen 145 bis 185° gingen 5,0 hellgrünliches, leichtbewegliches Oel über, dann beim Wechseln der Vorlage bei 185—251° 6,0 gelbes, dickflüssiges Oel. Die vierte Fraktion 251—276° betrug 8,0 eines dunkelgelben Oeles. Es folgten dann 7,5 eines braungelben Oeles bei 276—295°, und schließlich die Hauptmenge — 38,0 —, die bei 295—337° überging.

Der Rückstand war Kohle. Bernsteinsäure konnte nicht nachgewiesen werden.

Gang der Untersuchung.

Es wurden 300,0 Benin-Copal mit Aether übergossen und die ätherische Lösung fraktioniert mit Alkalien ausgeschüttelt.

A. Aetherlöslicher Teil.

Ausschüttelung mit Ammonkarbonat.

Durch Ausschütteln der ätherischen Copallösung mit 1%, 2% und 5% Ammonkarbonat, Fällen der Ausschüttelung mit salzsäurehaltigem Wasser erhielten wir 26 g Rohsäure. Zur völligen Erschöpfung waren 78 Ausschüttelungen erforderlich. Zur Reinigung wurde die Säure in Aether gelöst und nochmals mit 1% Ammonkarbonatlösung ausgeschüttelt. Krystallisationsversuche führten zu keinem Resultate. Die alkoholische Lösung der Säure ließ sich

mit alkoholischer Bleiacetatlösung in zwei Komponenten zerlegen. Während der eine Teil der Säure ein lockeres, amorphes, weißes Pulver darstellte, welches in allen üblichen Lösungsmitteln als Aether, Alkohol, Aceton, Chloroform, Benzol, Toluol, Pyridin, Essigäther ohne Färbung und Rückstand löslich war, bildete der andere Teil eine dunkelgelbe, klebrige Masse, die nicht zu reinigen war. Der durch Blei fällbaren Säure wurde der Name Benin-Copalsäure beigelegt.

Benincopalsäure.

Der Schmelzpunkt liegt bei 137°. Nach dreimonatlichem Stehen über Schwefelsäure war der Schmelzpunkt nicht verändert.

Die Elementaranalysen ergaben:

1. 0,1560 g Säure gaben 0,3893 CO_2 und 0,1439 H_2O.
2. 0,1580 g Säure gaben 0,3935 CO_2 und 0,1480 H_2O.
3. 0,1520 g Säure gaben 0,3790 CO_2 und 0,1434 H_2O.

	In Prozenten gefunden:				Berechnet für
	1.	2.	3.	Mittel:	$C_{17}H_{32}O_4$:
C =	68,06	67,93	68,00	67,99	68,00%
H =	10,32	10,41	10,48	10,40	10,60%

Säurezahl direkt, im Mittel	183,4
Säurezahl indirekt, im Mittel	180,6
Verseifungszahl kalt, nach 24 Stunden .	194,6
Verseifungszahl kalt, nach 48 Stunden .	196,0
Verseifungszahl heiß, nach 1 Stunde . .	196,7
Verseifungszahl heiß, nach 2 Stunden .	200,2
Jodzahl	83,43

Aus der Titration berechnet, enthält das Kaliumsalz 10,99% K. Die Formel $C_{17}H_{31}O_4K$ verlangt 11,53%.

0,3754 g Silbersalz ergaben 0,1202 g AgCl = 24,46% Ag.

$C_{17}H_{31}O_4Ag$ verlangt	24,08% Ag
Jodadditionsvermögen	83,43% J
Die Formel $C_{17}H_{32}O_4$ gebraucht, wenn sie 2 Atome J addiert	84,66% J

Die einbasische Säure enthält also wahrscheinlich nur eine doppelte Bindung.

Ausschüttelung mit Soda.

Nachdem die ätherische Lösung durch Ammonkarbonat erschöpft war, erhielten wir durch Ausschütteln mit 1%iger Sodalösung 73 g Rohsäure von 300 g Ausgangsmaterial.

Die alkoholische Lösung der Rohsäure wurde mit alkoholischer Bleiacetatlösung in zwei Komponenten zerlegt. Während der eine Teil der Harzsäure ein weißes, lockeres Pulver darstellte, bildete

der andere eine klebrige, gelbe Masse, die allen Reinigungsversuchen widerstand und nicht weiter verarbeitet werden konnte. Da die durch Blei fällbare Säure nicht völlig in Eisessig löslich war, wurde eine Trennung mit diesem versucht.

α-Benincopalolsäure.

Die Säure wurde solange mit Eisessig behandelt, bis sie nichts mehr an diesen abgab und vom ungelösten Teil abfiltriert. Das Filtrat mit Wasser gefällt und die erhaltene Säure durch wiederholtes Auflösen in Alkohol und Fällen mit Wasser gereinigt. Die α-Benincopalolsäure schmilzt bei 81°.

Die Elementaranalysen ergaben:

1. 0,1792 g Säure gaben 0,3600 CO_2 und 0,1752 H_2O.
2. 0,1582 g Säure gaben 0,3204 CO_2 und 0,1534 H_2O.
3. 0,1627 g Säure gaben 0,3297 CO_2 und 0,1594 H_2O.
4. 0,1498 g Säure gaben 0,3039 CO_2 und 0,1464 H_2O.

	In Prozenten gefunden:					Berechnet für
	1.	2.	3.	4.	Mittel:	$C_{13}H_{32}O_6$:
C =	54,75	55,30	55,27	55,33	55,16	54,93%
H =	10,86	10,79	10,88	10,87	10,85	11,07%

Säurezahl direkt, im Mittel	191,8
Säurezahl indirekt, im Mittel	188,9
Verseifungszahl kalt	198,3
Verseifungszahl heiß	197,4
Jodzahl	87,24

Aus der Titration berechnet, enthält das Kaliumsalz 11,44% K. Die Formel $C_{13}H_{31}O_6K$ verlangt 12,11% K.

0,4238 g Silbersalz ergaben 0,1538 g AgCl = 27,40% Ag.
0,3752 g Silbersalz ergaben 0,1359 g AgCl = 27,35% Ag.

$C_{13}H_{31}O_6Ag$ verlangt	27,62% Ag
Jodadditionsvermögen	87,24% J
Die Formel $C_{13}H_{32}O_6$ gebraucht, wenn sie 2 Atome J addiert	89,43% J

Die α-Benincopalolsäure ist also einbasisch.

Phytosterinreaktionen.

1. Liebermann'sche Reaktion: braun mit Stich in Rot, braungrün.
2. Salkowski-Hesse'sche Reaktion: H_2SO_4 gelb, Chloroform farblos.
3. Hirschsohn'sche Reaktion: hellviolett.
4. Tschugaeff'sche Reaktion, farblos, nach 24 Stunden gelblich.
5. Mach'sche Reaktion: violettrot.

β-Benincopalolsäure.

Der in Eisessig unlösliche Teil, der in Form einer gelben, zähen Masse am Filter zurückblieb, wurde in Alkohol aufgelöst und mit Wasser gefällt. Daraus resultierte ein hellgelbes Pulver, das durch wiederholtes Auflösen in Alkohol und Fällen mit Wasser gereinigt wurde. Schmelzpunkt 119°.

Die Analyse ergab:

1. 0,1660 g ergab 0,4840 CO_2 und 0,1688 H_2O.
2. 0,1808 g ergab 0,5251 CO_2 und 0,1601 H_2O.
3. 0,1420 g ergab 0,4118 CO_2 und 0,1394 H_2O.
4. 0,1567 g ergab 0,4417 CO_2 und 0,1410 H_2O.

	In Prozenten gefunden:					Berechnet für
	1.	2.	3.	4.	Mittel:	$C_{20}H_{30}O_2$:
C =	79,52	79,22	79,09	79,24	79,28	79,46%
H =	10,05	9,83	10,08	9,98	9,99	9,93%

Säurezahl direkt, im Mittel 185,2
Säurezahl indirekt, im Mittel 184,1
Verseifungszahl kalt 193,3
Verseifungszahl heiß 194,6
Jodzahl 84,84
Aus der Titration berechnet . . . . 10,89% K
Die Formel $C_{20}H_{29}O_2K$ verlangt . . 11,47% K
Jodadditionsvermögen . . . . . 84,64% J
Die Formel $C_{20}H_{30}O_2$ verlangt, wenn sie 2 Atome J addiert . . . . . 84,10% J
0,5786 g Silbersalz ergaben 0,2374 g AgCl = 23,74% Ag
$C_{20}H_{29}O_2Ag$ verlangt . . . . . 23,96% Ag

Die β-Benincopalolsäure ist also einbasisch.

Phytosterinreaktionen.

1. Liebermann'sche Reaktion: violett mit Stich in Rot.
2. Salkowski-Hesse'sche Reaktion: Chloroform farblos, H_2SO_4 hellgelb.
3. Hirschsohn'sche Reaktion: hellviolett.
4. Tschugaeff'sche Reaktion: farblos, nach 24 Stunden gelb.
5. Mach'sche Reaktion: rotbraun.

Ausschüttelung mit Kalihydratlösung.

Benincopalensäure.

Nachdem die ätherische Lösung des Copals durch Soda völlig erschöpft war, gingen wir zur Ausschüttelung mit 1%, 2% und 5% KOH-Lösung über. Es bedurfte hierbei noch 16 einzelner Ausschüttelungen, wobei wiederum 16 g einer, von den anderen

Säuren verschiedenen, Harzsäure erhalten wurden. Auch hier wurde zuerst das Bleisalz dargestellt und daraus die freie Säure isoliert. Der Schmelzpunkt lag bei 101°.

Elementaranalysen:

1. 0,1416 g Substanz gaben 0,4170 CO_2 und 0,1485 H_2O.
2. 0,1271 g Substanz gaben 0,3796 CO_2 und 0,1339 H_2O.

	In Prozenten gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	Mittel:	$C_{27}H_{48}O_2$:
C =	80,31	80,37	80,34	80,19%
H =	11,65	11,71	11,68	11,63%

Säurezahl direkt, im Mittel 147,0
Säurezahl indirekt, im Mittel 145,6
Jodzahl 63,88

Die Säure gibt keine Verseifungszahlen.

Aus der Titration berechnet . . . . 8,83% K
$C_{27}H_{47}O_2K$ verlangt . . . . . 8,82% K
Jodadditionsvermögen . . . . . 63,88% J
Die Formel $C_{27}H_{48}O_2$ verlangt, wenn sie 2 Atome J addiert . . . . . 62,87% J
0,4127 g Silbersalz ergaben 0,1148 g AgCl = 21,00% Ag
$C_{27}H_{47}O_2Ag$ verlangt . . . . . 21,15% Ag

Die Benincopalensäure ist also einbasisch.

Phytosterinreaktionen.

1. Liebermann'sche Reaktion: rötlichbraun.
2. Salkowski-Hesse'sche Reaktion: Chloroform farblos, H_2SO_4 gelb, Tropfenfärbung keine.
3. Hirschsohn'sche Reaktion: violett.
4. Tschugaeff'sche Reaktion: farblos.
5. Mach'sche Reaktion: dunkelbraun.

α-Benincopaloresen.

Nachdem die ätherische Lösung des Harzes völlig durch fraktionierte Ausschüttelung mit Alkali erschöpft war, wurde dieselbe mit Wasser gewaschen, der Aether verjagt und das ätherische Oel mit Wasserdämpfen überdestilliert. Nach drei Tagen war alles überdestilliert, während im Kolben ein fest zusammenbackender Kuchen hinterblieb. Der Körper verhielt sich resistent gegen KOH und charakterisierte sich dadurch als Resen. Dasselbe bildete einen hellgelben Harzkuchen von zäher Beschaffenheit. Alle Versuche, den Körper irgendwie zu trennen und in analysenreiner Form zu erhalten, waren erfolglos. Seine alkoholische Lösung verhielt sich vollkommen indifferent gegen alkoholische Bleiacetat-

lösung. Der Schmelzpunkt des amorphen α-Benincopaloresens liegt bei 164—166°. Gesamtausbeute 16 g.

Das ätherische Oel.

Das Oel wurde mit Kochsalz ausgesalzen und mit Aether durch Ausschütteln im Scheidetrichter vom Wasser getrennt. Der Aether wurde abdestilliert und das Oel über $CaCl_2$ getrocknet. In diesem Zustande bildet es eine wasserhelle, farblose, leichtbewegliche Flüssigkeit. Bei längerem Stehenlassen bei Luftzutritt verändert sich das Oel nicht. Siedepunkt 180—256°. Die Ausbeute betrug 8 g.

B. In Alkohol-Aether löslicher Teil des Copals.

Der vom Aether ungelöst gelassene Teil des Benin-Copals wurde in einem Gemisch von Aether-Alkohol aufgelöst. Bei vorsichtiger Zugabe von Lösungsmittel gelang es uns den Copal bis auf einige Prozente, die nur aus Verunreinigungen bestanden, in Lösung zu bringen. Die ätheralkoholische Lösung wurde mit 1% Kali ausgeschüttelt. Diese Ausschüttelungen wurden vermittelst eines Luftstromes von anhaftendem Aether befreit, filtriert und in salzsäurehaltiges Wasser gegossen. Der Niederschlag stellte ein weißes Pulver dar, das später mit heißem Alkohol getrennt wurde. Die Ausbeute betrug 142 g.

β-Benincopaloresen.

Die, von dem an Kalihydrat gehenden Anteile, befreite Lösung bildete eine trübe Flüssigkeit, die sich im oberen Teile des Scheidetrichters ansammelte. Durch Zugabe von Alkohol verschwand die Trübung. Beim Verdünnen mit Wasser schied sich ein weißer, amorpher Körper an der Wandung des Gefäßes ab. Die Ausbeute betrug etwa 2,5 g.

Die Analyse ergab:

1. 0,1704 g Substanz gaben 0,2692 CO_2 und 0,1438 H_2O.
2. 0,1832 g Substanz gaben 0,2896 CO_2 und 0,1532 H_2O.

	In Prozenten gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	Mittel:	$C_{12}H_{20}O_{10}$:
C =	43,09	43,12	43,10	43,11%
H =	9,37	9,28	9,33	9,00%

Da der durch Ausschüttelungen mit Kalihydratlösung an diese gehende Teil nach der Abscheidung mit Salzsäure nicht ganz in heißem Alkohol löslich war, wurde eine Trennung des Körpers vermittelst Alkohol ausgeführt.

a) Alkohollöslicher Teil.

Der durch wiederholtes Auflösen in Alkohol und Fällen mit Wasser erhaltene Körper wurde mit alkoholischer Bleiacetatlösung in zwei Komponenten zerlegt. Es wurde die aus dem in Alkohol unlöslichen Bleisalz abgeschiedene Harzsäure α-Benincopalinsäure genannt, während die aus dem durch Bleiacetat nicht gefällten Teile isolierte Säure den Namen β-Benincopalinsäure erhielt.

α-Benincopalinsäure.

Die Säure beginnt bei 185° zu sintern und schmilzt bei 187°.

Die Analyse ergab:

1. 0,1800 g Substanz ergab 0,5037 CO_2 und 0,1505 H_2O.
2. 0,1973 g Substanz ergab 0,5517 CO_2 und 0,1657 H_2O.

	In Prozenten gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	Mittel:	$C_{21}H_{30}O_3$:
C =	76,32	76,26	76,29	76,33%
H =	9,29	9,33	9,31	9,26%

Säurezahl direkt, im Mittel	172,2
Säurezahl indirekt, im Mittel	170,8
Verseifungszahl kalt	180,6
Verseifungszahl heiß	177,8
Jodzahl	76,51
Aus der Titration berechnet	10,20% K
Die Formel $C_{21}H_{29}O_3K$ verlangt	10,59% K
Jodadditionsvermögen	76,51% J
Die Formel $C_{21}H_{30}O_3$ gebraucht, wenn sie 2 Atome J addiert	77,00% J
0,3746 g Silbersalz ergaben 0,1204 g AgCl =	24,26% Ag
$C_{21}H_{29}O_3Ag$ verlangt	24,72% Ag

Die α-Benincopalinsäure ist also einbasisch.

Phytosterinreaktionen.

1. Liebermann'sche Reaktion: schmutzig violett, dunkelgrün.
2. Salkowski-Hesse'sche Reaktion: Chloroform farblos, H_2SO_4 gelb.
3. Hirschsohn'sche Reaktion: hellviolett, nach 24 Stunden braungrün.
4. Tschugaeff'sche Reaktion: farblos, nach 24 Stunden gelb.
5. Mach'sche Reaktion: bräunlichrot.

β-Benincopalinsäure.

Der Schmelzpunkt liegt bei 193—197°.

Die Elementaranalysen ergaben:

1. 0,1793 g gaben 0,4595 CO_2 und 0,1764 H_2O.
2. 0,1916 g gaben 0,4912 CO_2 und 0,1888 H_2O.
3. 0,1650 g gaben 0,4237 CO_2 und 0,1638 H_2O.

	In Prozenten gefunden:				Berechnet für
	1.	2.	3.	Mittel:	$C_{15}H_{28}O_3$:
C =	69,89	69,91	69,98	69,93	70,21%
H =	10,93	10,95	11,03	10,98	10,94%

Säurezahl direkt, im Mittel 216,3
Säurezahl indirekt, im Mittel 216,3
Jodzahl 97,79
Aus der Titration berechnet . . . . 12,51% K
Die Formel $C_{15}H_{27}O_3K$ verlangt . . 13,26% K
Jodadditionsvermögen . . . . . 97,79% J
Die Formel $C_{15}H_{28}O_3$ verlangt, wenn sie 2 Atome J addiert . . . . . 99,22% J
0,5643 g Silbersalz ergaben 0,2253 g AgCl = 30,14% Ag
$C_{15}H_{27}O_3Ag$ verlangt . . . . . 29,75% Ag

Die β-Benincopalinsäure ist also einbasisch.

Phytosterinreaktionen.

1. Liebermann'sche Reaktion: schmutzig violett, braungrün.
2. Salkowski-Hesse'sche Reaktion: Chloroform farblos, Schwefelsäure dunkelgelb.
3. Hirschsohn'sche Reaktion: violett, nach 24 Stunden graugrün.
4. Tschugaeff'sche Reaktion: farblos, nach 24 Stunden hellgelb.
5. Mach'sche Reaktion: rotbraun.

b) Alkoholunlöslicher Teil.

γ-Benincopaloresen.

Der in Alkohol unlösliche Teil war leicht löslich in einem Gemische von Aether-Alkohol. Das γ-Resen wurde in Wasser gefällt. Es entstand dabei ein weißer Niederschlag, der durch wiederholtes Auflösen und Fällen gereinigt wurde. Schmp. 192—195°.

Die Elementaranalyse ergab:

1. 0,1679 g Substanz gaben 0,3932 CO_2 und 0,1581 H_2O.
2. 0,1672 g Substanz gaben 0,3886 CO_2 und 0,1589 H_2O.
3. 0,1543 g Substanz gaben 0,3589 CO_2 und 0,1476 H_2O.

	In Prozenten gefunden:				Berechnet für
	1.	2.	3.	Mittel:	$C_{13}H_{26}O_4$:
C =	63,86	63,39	63,44	63,56	63,41%
H =	10,46	10,56	10,63	10,55	10,56%

Rückstand.

Der nach dem Behandeln mit Aether-Alkohol ungelöst gebliebene Teil des Benin-Copals war dunkelbraun und zeigte sandige Beschaffenheit. Die Asche bestand aus Ca, Mg und SiO_2.

Allgemeine Ergebnisse und quantitative Zusammensetzung.

Der von uns untersuchte Benin-Copal entspricht also folgender Zusammensetzung:

A. Aus der Aetherlösung des Benin-Copals wurde
   1. mit Ammonkarbonat die Benincopalsäure $C_{17}H_{32}O_4$ isoliert;
   2. mit Soda resultierten zwei Säuren: α-Benincopalolsäure $C_{13}H_{32}O_6$ und β-Benincopalolsäure $C_{20}H_{30}O_2$ und
   3. mit Kalihydrat die Benincopalensäure $C_{27}H_{48}O_2$ isoliert; nach diesen Ausschüttelungen mit Alkalien blieb im Aether
   4. das α-Benincopaloresen zurück.
      Weiter resultierte
   5. ätherisches Oel.

B. Aus der Alkohol-Aetherlösung des mit Aether erschöpften Harzes erhielten wir:
   1. durch Ausschütteln mit KOH α-Benincopalinsäure $C_{21}H_{30}O_3$, β-Benincopalinsäure $C_{15}H_{28}O_3$, β-Benincopaloresen $C_{12}H_{30}O_{10}$;
   2. das ätherunlösliche γ-Benincopaloresen $C_{13}H_{26}O_4$.

C. Rückstand vorwiegend anorganisch.

Vom Ausgangsmaterial lösten sich:

I.	In Aether	ca. 49—50%
	davon sind	
1.	durch Ammonkarbonat ausziehbare Rohsäure	ca. 9%
2.	durch Na_2CO_3 ausziehbare Rohsäure	„ 25%
3.	durch KOH ausziehbare Rohsäure	„ 6%
4.	ätherlösliches Resen	„ 6%
5.	ätherisches Oel	„ 3%
II.	In Aether sind unlöslich	„ 50%
1.	davon lösen sich in Aether-Alkohol	„ 48%
	und zwar	
	a) durch KOH auszuschütteln	„ 47%
	b) ätherunlösliches Resen	„ 1%
2.	In Aether-Alkohol unlöslich	„ 2%

Arbeiten aus dem pharmazeutischen Institut der Universität Bern.

Untersuchungen über die Sekrete.

Von A. Tschirch.

89. Ueber den Accra-Copal.

Von M. Kahan.

Der Accra-Copal wurde wie der Benin-Copal bearbeitet (s. oben). Da die Untersuchung in analoger Weise wie beim Benin-Copal ausgeführt wurde, mögen hier nur die erhaltenen Resultate angeführt werden.

Löslichkeit.

Vom Accra-Copal lösten sich in:

Aether	ca. 50%
Alkohol	„ 54%
Benzol	„ 34%
Chloroform	„ 42%
Aceton	„ 37%
Toluol	„ 23%
Pyridin	„ 87%
Aether-Alkohol	alles.

Der Schmelzpunkt liegt bei 106—156°.

Die Titration ergab folgende Zahlen:

Säurezahl direkt, im Mittel	121,8
Säurezahl indirekt, im Mittel	126,4
Verseifungszahl kalt, im Mittel	133,4
Verseifungszahl heiß, im Mittel	140,0
Jodzahl	58,54

Trockene Destillation.

Bei der trockenen Destillation gingen bei:

1. 95—106°	6 g
2. 106—220°	4 g
3. 220—260°	8 g
4. 260—280°	9 g
5. 280—318°	10 g
6. 318—340°	16 g

über. Die erste und zweite Fraktion war gelb, die fünfte und sechste fluoreszierte bläulich. Die übrigen waren mehr oder weniger grün gefärbt. In den Destillationsprodukten war weder ein Harz, noch Bernsteinsäure nachzuweisen.

Gang der Untersuchung.

Der Copal wurde zuerst mit Aether erschöpft. Der in Aether unlösliche Teil wurde mit einem Gemische von Aether-Alkohol behandelt. Die erhaltenen Lösungen wurden getrennt untersucht.

A. Aetherlöslicher Teil.

Ausschüttelung mit Ammonkarbonat.

Von 300 g erhielten wir 32 g Rohsäure. Dieselbe wurde mit Bleiacetat in zwei Komponenten getrennt. Der eine — Accracopalsäure — stellte ein weißes, lockeres Pulver dar, der andere war eine schmierige Masse, die sich nicht reinigen ließ.

Accracopalsäure.

Schmelzpunkt 104—106°.

Die Elementaranalysen ergaben:

1. 0,1470 g Säure gaben 0,4066 CO_2 und 0,1355 H_2O.
2. 0,1358 g Säure gaben 0,3752 CO_2 und 0,1262 H_2O.

Darnach gefunden in Prozenten:			Berechnet für
1.	2.	Mittel:	$C_{21}H_{34}O_3$:
C = 75,41	75,35	75,38	75,44%
H = 10,24	10,32	10,28	10,18%

Säurezahl direkt, im Mittel	177,5
Säurezahl indirekt, im Mittel	175,0
Verseifungszahl kalt, im Mittel	180,7
Verseifungszahl heiß, im Mittel	180,6
Jodzahl	75,31
Aus der Titration berechnet	10,67% K
Die Formel $C_{21}H_{33}O_3K$ verlangt . .	10,48% K
Jodadditionsvermögen	75,31% J
Die Formel $C_{21}H_{34}O_3$ verlangt, wenn sie 2 Atome J addiert	76,05% J
0,3745 g Silbersalz ergaben 0,1218 g AgCl =	24,56% Ag
$C_{21}H_{33}O_3Ag$ verlangt	24,48% Ag

Phytosterinreaktionen.

1. Liebermann'sche Reaktion: schmutzig violett, braungrün.
2. Salkowski-Hesse'sche Reaktion: Chloroform farblos, H_2SO_4 gelb, Tropfenfärbung keine.

3. Hirschsohn'sche Reaktion: violett.
4. Tschugaeff'sche Reaktion: farblos, nach 24 Stunden hellgelb.
5. Mach'sche Reaktion: braun mit Stich in Rot.

Accracopalsäure, Angocopalolsäure[1]), Kamerucopalolsäure[2]) Bengucopalolsäure[3]), Congocopalolsäure[4]) und α-Benincopalinsäure (s. oben) zeigen nahe Beziehung zueinander.

Wir erhalten folgende Reihe:

α-Benincopalinsäure	$C_{21}H_{30}O_3$
Bengucopalolsäure	$C_{21}H_{32}O_3$
Accracopalsäure	$C_{21}H_{34}O_3$
Kamerucopalolsäure	$C_{21}H_{36}O_3$
Trachylolsäure	$C_{21}H_{36}O_3$
Congocopalolsäure	$C_{22}H_{34}O_3$
Angocopalolsäure	$C_{23}H_{36}O_3$

Diese Formeln lassen nahe Beziehungen zu den Coniferenharzsäuren vermuten.

Ausschüttelung mit Soda.

Durch wiederholtes Ausschütteln mit 1%iger Sodalösung und Fällen mit salzsäurehaltigem Wasser wurden 40 g Rohsäure erhalten. Die Säure war in den gewöhnlichen Lösungsmitteln löslich, mit Ausnahme von Petroläther. Durch Bleiacetat wird sie in zwei Komponenten zerlegt; sie ist mithin als ein Gemenge zweier homologer Säuren aufzufassen.

α-Accracopalolsäure.

Schmelzpunkt liegt bei 152—155°.

Die Elementaranalysen ergaben:

1. 0,1920 g Substanz gaben 0,5540 CO_2 und 0,1884 H_2O.
2. 0,1646 g Substanz gaben 0,4667 CO_2 und 0,1659 H_2O.
3. 0,1606 g Substanz gaben 0,4554 CO_2 und 0,1515 H_2O.
4. 0,1516 g Substanz gaben 0,4332 CO_2 und 0,1532 H_2O.

	Darnach gefunden in Prozenten:					Berechnet für
	1.	2.	3.	4.	Mittel:	$C_{18}H_{30}O_2$:
C =	77,69	77,32	77,33	77,92	77,56	77,69%
H =	10,90	10,87	11,04	10,91	10,93	10,79%

[1]) Tschirch und Rackwitz, Arch. d. Pharm. 1907, S. 419.
[2]) Ebenda.
[3]) Tschirch und Engel, Arch. d. Pharm. 1908, S. 304.
[4]) Tschirch und Engel, Arch. d. Pharm. 1908, S. 299.

Säurezahl direkt, im Mittel	194,6	
Säurezahl indirekt, im Mittel	192,5	
Verseifungszahl kalt, im Mittel	195,3	
Verseifungszahl heiß, im Mittel	196,4	
Jodzahl	85,49	
Aus der Titration berechnet	11,36% K	
Die Formel $C_{18}H_{29}O_2K$ verlangt . .	12,34% K	
Jodadditionsvermögen	85,49% J	
Die Formel $C_{18}H_{30}O_2$ verlangt, wenn sie 2 Atome J addiert	85,17% J	
0,6385 g Silbersalz ergaben 0,2355 g AgCl =	27,85% Ag	Mittel = 28,32% Ag
0,6224 g Silbersalz ergaben 0,2289 g AgCl =	28,79% Ag	
$C_{18}H_{29}O_2Ag$ verlangt	28,05% Ag	

Phytosterinreaktionen.

1. Liebermann'sche Reaktion: schmutzig rötlich, braunviolett, grün.
2. Salkowski-Hesse'sche Reaktion: Chloroform farblos, H_2SO_4 gelbbraun mit Stich ins Rot, Tropfenfärbung keine.
3. Hirschsohn'sche Reaktion: hellviolett.
4. Tschugaeff'sche Reaktion: farblos, nach 24 Stunden gelb.
5. Mach'sche Reaktion: rotbraun.

β-Accracopalolsäure.

Schmelzpunkt 144—148°.

Die Analyse ergab:

1. 0,1538 g Substanz gaben 0,4402 CO_2 und 0,1553 H_2O.
2. 0,1534 g Substanz gaben 0,4388 CO_2 und 0,1543 H_2O.

	In Prozenten gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	Mittel:	$C_{19}H_{32}O_2$:
C =	78,04	78,09	78,06	78,08%
H =	11,21	11,18	11,19	10,96%

Säurezahl direkt, im Mittel	189,0
Säurezahl indirekt, im Mittel	186,9
Verseifungszahl kalt, im Mittel	194,6
Verseifungszahl heiß, im Mittel	195,3
Jodzahl	86,86
Aus der Titration berechnet	11,22% K
Die Formel $C_{19}H_{31}O_2K$ verlangt . .	11,81% K
Jodadditionsvermögen	86,86% J
Die Formel $C_{19}H_{32}O_2$ verlangt, wenn sie 2 Atome J addiert	87,28% J
0,4335 g Silbersalz ergaben 0,1521 g AgCl =	26,84% Ag
$C_{19}H_{31}O_2Ag$ verlangt	27,07% Ag

Sowohl die α- wie die β-Accracopalolsäure sind also einbasische Säuren.

Phytosterinreaktionen.

1. Liebermann'sche Reaktion: rosarot, violett.
2. Salkowski-Hesse'sche Reaktion: Chloroform farblos, H_2SO_4 gelb, Tropfenfärbung keine.
3. Tschugaeff'sche Reaktion: farblos, nach 24 Stunden hellgelb.
4. Hirschsohn'sche Reaktion: violett.
5. Mach'sche Reaktion: violett, braunviolett.

α-Accracopalolsäure und β-Accracopalolsäure sind homolog. Wir erhalten folgende Reihe:

α-Accracopalolsäure	$C_{18}H_{30}O_2$
Loangocopalolsäure	$C_{18}H_{34}O_2$
Congocopalsäure[1])	$C_{19}H_{30}O_2$
β-Accracopalolsäure	$C_{19}H_{32}O_2$
β-Benincopalolsäure	$C_{20}H_{30}O_2$
Sierraleonecopalolsäure	$C_{21}H_{38}O_2$

Die Formeln lassen nahe Beziehungen zu den Koniferenharzsäuren, z. B. der Abietinsäure ($C_{20}H_{30}O_2$), vermuten.

Ausschüttelung mit Kalihydrat.

Von 300 g erhielten wir 19 g Rohsäure. Dieselbe wurde mit Bleiacetat in zwei Komponenten getrennt.

α-Accracopalensäure.

Schmelzpunkt 142—146°.
Die Elementaranalysen ergaben:

1. 0,1670 g Substanz gaben 0,4286 CO_2 und 0,1724 H_2O.
2. 0,1610 g Substanz gaben 0,4137 CO_2 und 0,1650 H_2O.

	In Prozenten gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	Mittel:	$C_{10}H_{20}O_2$:
C =	69,99	70,08	70,03	69,80%
H =	11,47	11,39	11,43	11,62%

β-Accracopalensäure.

Schmelzpunkt 150—152°.
Die Elementaranalysen ergaben:

1. 0,1690 g Säure gaben 0,3987 CO_2 und 0,1696 H_2O.
2. 0,1688 g Säure gaben 0,3978 CO_2 und 0,1531 H_2O.

---

[1]) Tschirch und Engel, Arch. d. Pharm. 1908, S. 297.

	In Prozenten gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	Mittel:	$C_{12}H_{20}O_3$:
C =	64,34	64,28	64,31	64,51%
H =	10,11	10,08	10,09	9,66%

Säurezahl der β-Accracopalensäure im Mittel 246,4.

Aus der Titration berechnet . . . . 14,04% K
$C_{12}H_{19}O_3K$ verlangt . . . . . 15,60% K

Wegen Mangel an Material konnten wir keine weiteren Bestimmungen ausführen.

α-Accracopaloresen.

Auch das Resen zeigt, was seine Gewinnung anbetrifft, eine Analogie mit dem α-Resen vom Benin-Copal. Die zähe, klebrige Masse konnte durch wiederholtes Auflösen in Alkohol und Fällen mit Wasser analysenrein erhalten werden. Der Schmelzpunkt lag bei 178—180°.

Elementaranalysen.

1. 0,1644 g Substanz gaben 0,3066 CO_2 und 0,1732 H_2O.
2. 0,1738 g Substanz gaben 0,3594 CO_2 und 0,1828 H_2O.

	In Prozenten gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	Mittel:	$C_{15}H_{36}O_6$:
C =	56,39	56,41	56,40	56,67%
H =	11,71	11,69	11,70	11,54%

Aetherisches Oel.

Das ätherische Oel wurde in gleicher Weise wie beim Benin-Copal erhalten. Dasselbe siedet bei 164—266°, die Hauptmenge ging bei 250—257° über.

B. In Alkohol-Aether löslicher Teil des Copals.

Die Lösung wurde in gleicher Weise wie beim Benin-Copal behandelt.

β-Accracopaloresen.

Der Schmelzpunkt lag bei 197—199°.

Elementaranalysen.

1. 0,1725 g Substanz gaben 0,4303 CO_2 und 0,1758 H_2O.
2. 0,1914 g Substanz gaben 0,4770 CO_2 und 0,1998 H_2O.

	In Prozenten gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	Mittel:	$C_{13}H_{26}O_3$:
C =	68,03	67,97	68,00	67,82%
H =	11,32	11,59	11,45	11,31%

a) Alkohollöslicher Teil.

Accracopalinsäure.

Auch hier wurde zuerst das Bleisalz dargestellt und daraus die freie Säure isoliert. Die Accracopalinsäure stellte ein weißes amorphes, lockeres Pulver dar, dessen Schmelzpunkt bei 122 bis 124° lag.

Elementaranalysen.

1. 0,1684 g Substanz gaben 0,4273 CO_2 und 0,1636 H_2O.
2. 0,1455 g Substanz gaben 0,3696 CO_2 und 0,1402 H_2O.
3. 0,1575 g Substanz gaben 0,3999 CO_2 und 0,1512 H_2O.

	In Prozenten gefunden:				Berechnet für
	1.	2.	3.	Mittel:	$C_{14}H_{26}O_3$:
C =	69,21	69,28	69,25	69,25	69,33%
H =	10,78	10,71	10,67	10,72	10,75%

Säurezahl direkt, im Mittel	214,9
Säurezahl indirekt, im Mittel	214,2
Verseifungszahl kalt, im Mittel	226,8
Verseifungszahl heiß, im Mittel	228,2
Jodzahl	98,29
Aus der Titration berechnet	13,00% K
$C_{14}H_{25}O_3K$ verlangt	13,82% K
Jodadditionsvermögen	98,29% J
Die Formel $C_{14}H_{26}O_3$ verlangt, wenn sie 2 Atome J addiert	103,96% J
0,2852 g Silbersalz ergaben 0,1102 g AgCl =	29,20% Ag
$C_{14}H_{25}O_3Ag$ verlangt	30,66% Ag

Accracopalinsäure und β-Benincopalinsäure sind homolog.

Accracopalinsäure	$C_{11}H_{26}O_3$
β-Benincopalinsäure	$C_{15}H_{28}O_3$

b) Alkoholunlöslicher Teil.

γ-Accracopaloresen.

Gegen Einwirkung von 1% und 5% Kali verhielt sich der erhaltene Körper resistent. Schmelzpunkt 184—186°.

Elementaranalysen.

1. 0,1984 g Substanz gaben 0,4644 CO_2 und 0,1994 H_2O.
2. 0,1920 g Substanz gaben 0,4489 CO_2 und 0,1944 H_2O.

	In Prozenten gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	Mittel:	$C_{10}H_{20}O_3$:
C =	63,84	63,77	63,80	63,84%
H =	11,16	11,85	11,20	11,08%

Allgemeine Ergebnisse und quantitative Zusammensetzung.

A. Aus der Aetherlösung des Accra-Copals wurde
1. mit Ammonkarbonat die Accracopalsäure $C_{21}H_{34}O_3$,
2. mit Soda α-Accracopalolsäure $C_{18}H_{30}O_2$ und β-Accracopalolsäure $C_{19}H_{32}O_2$,
3. mit KOH α-Accracopalensäure $C_{10}H_{20}O_2$ und β-Accracopalensäure $C_{12}H_{20}O_3$ isoliert.

Nach den Ausschüttelungen mit Alkalien blieb im Aether
4. α-Accracopaloresen $C_{15}H_{36}O_6$ zurück. Weiter resultierte
5. Aetherisches Oel.

B. Aus der Alkohol-Aetherlösung des mit Aether erschöpften Copals erhielten wir:
1. durch Ausschütteln mit KOH Accracopalinsäure $C_{14}H_{26}O_3$ und γ-Accracopaloresen $C_{10}H_{20}O_3$,
2. β-Accracopaloresen $C_{13}H_{26}O_3$.

C. Rückstand, dessen Asche aus Ca und SiO_2 bestand.

Vom Ausgangsmaterial lösten sich:

I.	In Aether	ca. 46%
	davon sind	
1.	durch Ammonkarbonat ausziehbare Säure	„ 11%
2.	durch Na_2CO_3 ausziehbare Säure	„ 13%
3.	durch KOH ausziehbare Säure	„ 6%
4.	α-Resen	„ 8%
5.	ätherisches Oel	„ 8%
II.	In Aether sind unlöslich	„ 53%
	davon sind	
1.	β-Resen	„ 1%
2.	Accracopalinsäure	„ 32%
3.	γ-Resen	„ 19%
III.	In Aether-Alkohol unlöslich	„ 1%

Mitteilungen aus dem pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg,

Von Ernst Schmidt.

226. Ueber das Oxylupanin.

Von Dr. A. Beckel.

Die im nachstehenden beschriebenen Versuche bilden einen Teil der Untersuchungen, welche ich in der letzten Zeit über das Rechts-Lupanin zur Ausführung brachte[1]). Dieselben bezweckten, die Beziehungen, welche zwischen dem Oxylupanin und dem Lupanin obwalten, noch mehr zu präzisieren als dies bereits durch die Arbeiten von G. Fr. Bergh[2]) geschehen ist.

Das Oxylupanin, welches ich zu dieser Untersuchung benutzte, rührte von der Extraktion einer größeren Menge von Samen der perennierenden Lupine her, die von Herrn Dr. R. Gaze nach den Angaben von Bergh ausgeführt worden war. Das Alkaloid lag mir nur in rohem Zustande, und zwar teils krystallisiert, teils in Gestalt eines dunkelbraunen Sirups vor.

Das Rohalkaloid reinigte ich durch Umkrystallisieren aus wasserfreiem Toluol, woraus dasselbe ohne Schwierigkeiten in prismatischen, bis zu 10 mm langen, glänzenden Krystallen erhalten wurde. Den Schmelzpunkt der lufttrockenen Krystalle fand ich in Uebereinstimmung mit Bergh bei 76—77°. Die im Vakuum völlig getrocknete Base schmolz bei 171—172°; Bergh gibt 172—174° an.

Die aus Toluol erhaltenen, noch schwach gelblich gefärbten Krystalle reinigte ich alsdann weiter durch Umkrystallisieren aus warmem, wasserfreiem Aether, in welchem sie sehr schwer löslich sind. Die Analysen der auf diese Weise erhaltenen, rein weißen Krystalle bestätigen die von Bergh aufgestellte Formel für das Oxylupanin:

1. 0,1569 g Substanz verloren im Vakuum 0,0188 g an Gewicht = 12,00% H_2O.

2. 0,2304 g gaben im Vakuum 0,0274 g = 11,90% H_2O ab und lieferten bei der Elementaranalyse mit vorgelegter, reduzierter Kupfer-

[1]) Inaugural-Dissertation, Marburg 1910.

[2]) Dieses Archiv **242**, 416 (1904).

spirale 0,5048 g CO_2 und 0,1647 g H_2O, entsprechend 67,81% C und 9,08% H.

3. 0,2035 g verloren im Vakuum 0,0242 g = 11,90% Krystallwasser und lieferten bei der Verbrennung 0,4460 g CO_2 und 0,1443 g H_2O, entsprechend 67,82% C und 9,01% H.

4. 0,1698 g im Vakuum getrockneter Substanz lieferten bei der Verbrennung 0,4252 g CO_2 = 68,34% C.

	Gefunden:				Berechnet für
	1.	2.	3.	4.	$C_{15}H_{24}N_2O_2 + 2\,H_2O$:
H_2O	12,00	11,90	11,90	—	12,01%
C	—	67,81	67,82	68,34	68,13%
H	—	9,08	9,01	—	9,16%

Zur weiteren Identifizierung der vorliegenden Base stellte ich das Golddoppelsalz derselben dar.

Oxylupaninchloraurat: $C_{15}H_{24}N_2O_2.HAuCl_4$.

Das in der gleichen Weise wie das Lupaninchloraurat dargestellte Goldsalz des Oxylupanins krystallisierte aus Alkohol in dünnen Prismen. Diese Krystalle wiesen denselben Schmelzpunkt von 205—206° auf, wie ihn B e r g h angibt. Auch der durch die Analyse ermittelte Goldgehalt entspricht einem Oxylupaninchloraurat.

1. 0,2142 g Goldsalz gaben beim Glühen 0,0697 g = 32,49% Au.
2. 0,1000 g lieferten 0,0325 g = 32,50% Au.

	Gefunden:		Berechnet für
	1.	2.	$C_{15}H_{24}N_2O_2.HAuCl_4$:
Au	32,49	32,50	32,65%

Prüfung auf doppelte Bindungen.

Das Oxylupanin ist in saurer Lösung gegen Permanganat stundenlang beständig. Eine ungesättigte Verbindung liegt in ihm daher ebensowenig vor, wie in Lupanin.

Titration.

Bei der Titration des Lupanins mit $^n/_{10}$ Salzsäure hatte sich ergeben, daß dieses Alkaloid sich hierbei wie eine einsäurige Base verhält. Es schien daher von Interesse zu sein, auch das Verhalten des Oxylupanins nach dieser Richtung hin festzustellen. Diese Titrationen zeigten, daß auch das Oxylupanin sich wie eine einsäurige Base verhält:

1. 0,1000 g lufttrockenes Alkaloid erforderten gegen Phenolphthalein 2,13 ccm, gegen Methylorange weitere 1,42 ccm $^n/_{10}$ Salzsäure. Die Summe, 3,55 ccm, ist mit dem berechneten Werte identisch.

2. Im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknetes Material verbrauchte für 0,2307 g unter Anwendung von Methylorange 8,51 ccm $^n/_{10}$ Salzsäure, während 8,74 ccm berechnet sind.

3. Nach der Jodeosinmethode nach der im Deutschen Arzneibuch angegebenen Weise verbrauchten 0,1061 g lufttrockenes Oxylupanin 37,66 ccm $^n/_{100}$ Schwefelsäure: berechnet sind 37,58 ccm.

Oxylupaninjodhydrat: $C_{15}H_{24}N_2O_2.HJ + 2\,H_2O$.

Das Oxylupaninhydrojodid stellte ich aus dem oben erwähnten dunkel gefärbten Sirup durch Lösen desselben in Alkohol und Versetzen dieser Lösung mit Jodwasserstoffsäure dar. Die erhaltenen Krystalle wurden nach dem Abpressen zwischen Tonscherben aus Alkohol umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt der gelben, derben Krystalle lag bei 93—94°; Bergh fand 91—93°. Das Jodhydrat verliert das Krystallwasser nur langsam im Vakuum und schmilzt alsdann bei 154—156°.

1. 0,2051 g Substanz gaben im Vakuum 0,017 g H_2O ab.

Gefunden:	Berechnet für $C_{15}H_{24}N_2O_2.HJ + 2\,H_2O$:
H_2O 8,28	8,43%

2. 0,1858 g Substanz, im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, lieferten 0,1111 g AgJ.

Gefunden:	Berechnet für $C_{15}H_{24}N_2O_2.HJ$:
J 32,31	32,35%

Das nach diesen Analysen in Reinheit vorliegende Jodhydrat diente zu den nunmehr zu beschreibenden Reduktionsversuchen.

Reduktion des Oxylupanins.

Bergh führte die Reduktion des Oxylupanins zu Lupanin in der Weise aus, daß er die Base mit der vierfachen Menge rauchender Jodwasserstoffsäure und etwas rotem Phosphor im zugeschmolzenen Rohre drei Stunden lang auf 150° erhitzte. Das Reaktionsprodukt nahm er alsdann mit Wasser auf, trennte die erzielte Lösung durch Filtration vom roten Phosphor und machte das Filtrat mit Natronlauge alkalisch. Den durch Ausschütteln gewonnenen dunkelroten Sirup vermochte er jedoch weder in krystallisierbare Gold- oder Platindoppelsalze überzuführen, noch gelang es ihm, daraus Hydrochloride, -bromide oder -jodide in krystallisierter Form zu erhalten. Nur das Rhodanid krystallisierte, und zwar stimmte dasselbe im Schmelzpunkt und Rhodanwasserstoffgehalt mit dem entsprechenden Salze des Lupanins überein.

Da es Bergh infolge Materialmangels nicht möglich war, durch erneute Versuche weitere Beweise dafür zu bringen, daß durch diese Reduktionsmethode das Oxylupanin wirklich in Lupanin übergeht, so habe ich diese Reduktionsversuche wiederholt. Es ist mir jedoch nicht gelungen, auf dem von Bergh angegebenen Wege einwandfreies Lupanin zu erhalten und noch weniger zu entscheiden, ob dieses Reduktionsprodukt mit dem Rechts-Lupanin identisch ist. Das Ergebnis war das gleiche, als ich an Stelle rauchender Jodwasserstoffsäure eine Säure vom Siedepunkt 127° anwandte.

Anscheinend gingen bei den Ausschüttelungen des Reaktionsproduktes mit den vorhandenen Basen auch noch andere Produkte mit in den Aether über, welche die Krystallisationsfähigkeit der Salze aufheben. Um zu dem bei dieser Reduktion gebildeten Alkaloid zu gelangen, bin ich daher zur Fällung desselben mit Wismutjodidjodkalium übergegangen. Der rotbraune Niederschlag wurde abgesaugt und zunächst mit verdünnter Schwefelsäure gewaschen. Noch feucht verrieb ich ihn alsdann mit Bleikarbonat, unter Zusatz einiger Kubikzentimeter Wasser, zu einem dünnen Brei. Durch zeitweiliges Erwärmen auf 40—50° beschleunigte ich die Umsetzung, die ich als vollendet ansah, nachdem das Gemisch die rein gelbe Farbe des Bleijodids angenommen hatte. Ueberschüssiges Bleikarbonat und Bleijodid wurden hierauf abgesaugt und mit warmem Wasser gewaschen. Die erhaltenen Lösungen wurden alsdann durch Einleiten von Schwefelwasserstoff von Blei und Wismut befreit. Das Filtrat von den Metallsulfiden digerierte ich schließlich zur Entfernung des Jods mit einem Ueberschuß an Chlorsilber und dampfte das Filtrat hiervon auf ein kleines Volumen ein. Die bei der Verdunstung hinterbleibenden sirupartigen Massen des Chlorhydrates vermochte ich jedoch nicht in krystallisierende Gold- oder Platindoppelsalze überzuführen. Ich stellte daher aus diesen Doppelsalzen die freie Base wieder dar, indem ich die durch Schwefelwasserstoff von den Edelmetallen befreite Lösung eindampfte, dieselbe alkalisierte und mit Aether von neuem ausschüttelte. Den nach dem Verdunsten des Aethers erhaltenen Sirup säuerte ich hierauf zur Ueberführung in das von Bergh erhaltene Rhodanid mit Rhodanwasserstoffsäure schwach an und ließ diese Lösung freiwillig verdunsten. Nach einiger Zeit war zwar die Abscheidung einiger Kryställchen zu bemerken, die jedoch in einem roten Sirup eingeschlossen waren, von welchem sie nicht getrennt werden konnten.

Die Golddoppelsalze fielen beim Versetzen der Lösungen der Chlorhydrate flockig nieder und ballten sich beim Erwärmen mit

verdünntem Alkohol harzartig zusammen, ehe sie in Lösung gingen. Beim Erkalten der Lösungen krystallisierte direkt nichts aus; auch beim Verdunsten derselben erhielt ich stets nur die schon von Bergh beobachtete Abscheidung amorpher Massen.

Das entsprechende Chloroplatinat krystallisierte nur in einem Falle in äußerst geringfügiger Menge in kleinen Warzen.

Die ungünstigen Resultate, welche ich bei Anwendung dieses Reduktionsverfahrens erzielte, veranlaßten mich, nach einem brauchbareren zu suchen, und zwar ging ich zunächst zu der von Willstätter[1]) angegebenen Reduktionsmethode über, welche tatsächlich die gewünschte Ueberführung von Oxylupanin in Lupanin gestattete. Ich verfuhr hierbei in folgender Weise:

5 g Oxylupaninjodhydrat löste ich in 25 g konzentrierter Jodwasserstoffsäure (127°) auf und fügte dieser Lösung 3,8 g roten Phosphor zu. Das Gemisch hielt ich alsdann an drei aufeinander folgenden Tagen je 8 Stunden lang am Rückflußkühler im Sieden. Nach dem Erkalten filtrierte ich zur Beseitigung des roten Phosphors durch Glaswolle und kühlte das Filtrat in einer Kältemischung ab. Hierauf trug ich im Laufe einer Stunde 4 g Zinkstaub in kleinen Portionen unter Umrühren ein, wobei ich Sorge trug, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches nicht über 0° stieg. Nach beendetem Eintragen ließ ich das Gemisch in der noch einige Stunden wirksamen Kältemischung über Nacht stehen. Die durch Filtration vom Zinkstaub abgetrennte Flüssigkeit versetzte ich nunmehr mit etwa 12 g wasserfreiem Natriumacetat und fällte das durch die Jodwasserstoffsäure gelöste Zink mit Schwefelwasserstoff aus. Die vom Zinksulfid abfiltrierte Lösung dampfte ich alsdann auf dem Wasserbade auf ein kleines Volumen ein, machte diese Flüssigkeit mit festem Natriumhydroxyd alkalisch und schüttelte dieselbe schließlich mit Aether aus.

In üblicher Weise führte ich hierauf den nach dem Verdunsten des Aethers hinterbleibenden Sirup in das Golddoppelsalz über, welches aus Alkohol in langen, bei 200° schmelzenden Nadeln krystallisierte. Die Analyse sowohl dieses Chloraurats als auch diejenige eines bei einer Wiederholung des Reduktionsversuches erhaltenen Goldsalzes zeigte, daß in demselben tatsächlich reines Lupaninchloraurat vorlag.

1. 0,4761 g Substanz gaben, mit Schwefelwasserstoff zerlegt, 0,1595 g = 33,51% Au.

---

[1]) Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft **33**, 368 (1900); vergl. Koenigs und Hoppe, Berichte **35**, 1345 (1902).

2. 0,2167 g lieferten 0,0727 g = 33,55% Au.
3. 0,2933 g gaben 0,0984 g = 33,55% Au.

	Gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	3.	$C_{15}H_{24}N_2O.HAuCl_4$:
Au	33,51	33,55	33,55	33,53%

Nach der Entfernung des Goldes führte ich das erhaltene Chlorhydrat in das Platindoppelsalz über, das in allen seinen Eigenschaften dem Lupaninchloroplatinat glich.

0,2096 g des bei 218—223° schmelzenden, warzenförmig krystallisierten Platinsalzes verloren, bei 105—110° getrocknet, 0,0206 g an Gewicht und gaben, mit Schwefelwasserstoff gefällt, 0,0559 g Pt.

	Gefunden:	Berechnet für $C_{15}H_{24}N_2O.H_2PtCl_6 + 4\,H_2O$:
H_2O	9,74	9,88%
Pt	26,67	26,70%

Die bei der Untersuchung der gewonnenen Gold- und Platindoppelsalze erhaltenen Ergebnisse zeigten, daß tatsächlich das naturelle Oxylupanin unter obigen Bedingungen eine Reduktion zu einer, in der Zusammensetzung und in dem Verhalten dem Lupanin entsprechenden Base $C_{15}H_{24}N_2O$ erfahren hatte. Es war nur noch die Frage zu entscheiden, ob in dem erhaltenen Produkt Rechts-Lupanin oder durch Racemisierung gebildetes inaktives Lupanin vorlag. Die Untersuchung des Drehungsvermögens dieser Base oder besser noch, die eines ihrer Salze mußte eine Handhabe bieten, um zu entscheiden, ob das Oxylupanin mit dem gleichzeitig in den perennierenden Lupinen vorhandenen Rechts-Lupanin in direktem Zusammenhange steht. Zu diesem Zwecke führte ich das gesamte mir vorliegende Material in das gut krystallisierende rhodanwasserstoffsaure Salz über, welches ich in schönen, wasserklaren, monoklinen Krystallen erhielt. Den Schmelzpunkt bestimmte ich zu 183°, in guter Uebereinstimmung mit dem früher für das Lupaninhydrorhodanid gefundenen Werte.

0,2276 g des lufttrockenen Salzes, zu 19,66 ccm in Wasser gelöst, ergaben eine mittlere Rechtsdrehung von 1,05° bei 20° im 2 dcm-Rohre

$$[\alpha]_D^{20^0} = + 45{,}4^0.$$

Davis gibt als spezifisches Drehungsvermögen des rhodanwasserstoffsauren Rechts-Lupanins 46,8—47,4° an, Gerhard 53,7°, Callsen 47,27°. Die Uebereinstimmung ist hinreichend, um erkennen zu lassen, daß in den erhaltenen Krystallen Rechts-Lupaninrhodanid vorlag. Die von dem wiederum aus Wasser umkrystallisierten Salze ausgeführte Rhodanwasserstoffbestimmung zeigt, daß auch die Zusammensetzung die entsprechende ist.

0,2094 g, 12 Stunden über Schwefelsäure getrocknete Substanz verbrauchten 6,35 ccm $^n/_{10}$ $AgNO_3$, entsprechend 0,03753 g HCNS.

Gefunden:	Berechnet für $C_{15}H_{24}N_2O.HCNS + H_2O$:
HCNS 17,9	18,18%

Herr Privatdozent Dr. A. Schwantke hatte die Güte, zur weiteren Bestätigung eine krystallographische Untersuchung vorzunehmen, wofür ich nicht verfehle, ihm auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank auszusprechen. Herr Dr. Schwantke teilte mir hierüber folgendes mit:

„Die vorliegenden Kryställchen stimmen in den Winkeln genügend mit den von K. Busz (Neues Jahrbuch für Mineralogie etc. 1877, I., 37) gemessenen Werten am Lupaninrhodanid überein und zeigen auch die dort beschriebene Kombination

b (010) c (001) m (110)

An dem größten und am regelmäßigsten ausgebildeten Krystall sind die Prismenflächen an beiden Seiten der b-Achse vorhanden, es ist also bei dem Fehlen der Flächen r (011) und p (111) nichts über den Charakter der Hemimorphie zu sagen. Dagegen erscheint es auffallend, daß an einem der kleineren Kryställchen die beiden an der rechten Seite der b-Achse gelegenen Flächen m (110) und ($\bar{1}$10) gute Reflexe gaben, während auf der linken Seite die Fläche (1$\bar{1}$0) absolut fehlte und die Fläche ($\bar{1}\bar{1}$0) kein Signal lieferte. Darnach würde dieser Krystall den von K. Busz beschriebenen rechten Krystallen (l. c. Taf. I, Fig. 18) entsprechen."

Da bereits durch Bergh (l. c.) der Nachweis erbracht ist, daß das Oxylupanin im Gegensatz zum Lupanin eine Hydroxylgruppe enthält, so ergibt sich als das Ergebnis der ausgeführten Reduktion, daß das naturelle Oxylupanin ein Monohydroxylderivat des Rechts-Lupanins ist.

Die Reduktion liefert auf dem angegebenen Wege zwar relativ leicht das gewünschte Produkt, jedoch bleibt ein Teil des Oxylupanins dabei unangegriffen und kann daher ebenfalls aus dem alkalisch gemachten Reaktionsprodukt isoliert werden. Zu diesem Zwecke ist es nur nötig, nach der Ausschüttelung desselben mit Aether, eine solche mit Chloroformäther (1 : 3) folgen zu lassen. Nach dem Verdunsten dieses Lösungsmittels hinterblieb ein gelblich gefärbter Sirup, der, im Einklang mit dem Oxylupanin, ein bei 204° schmelzendes, gut krystallisierendes Golddoppelsalz lieferte, dessen Zusammensetzung diejenige des Oxylupaninchloraurats ist.

0,3022 g Chloraurat lieferten, mit Schwefelwasserstoff zerlegt, 0,0985 g Au.

Gefunden:	Berechnet für $C_{15}H_{24}N_2O_2.HAuCl_4$:
Au 32,60	32,65%

Mitteilung aus dem pharmazeutischen Institut
der Universität Straßburg.

Ueber Alkaloid-Reaktionen mit Perhydrol.

Von Ed. Schaer.

(Eingegangen den 13. VII. 1910.)

Schon vor einer Reihe von Jahren hat E. Springer[1]) Beobachtungen über die Wirkung sowohl des Caro'schen Reagens[2]) (einer Lösung von Ammoniumpersulfat in konzentrierter Schwefelsäure), als auch einer Mischung von Wasserstoffperoxyd und konzentrierter Schwefelsäure[3]) auf Alkaloide angestellt, in der Meinung, daß sich möglicherweise charakteristische Reaktionen für einzelne Pflanzenbasen ergeben würden. Diese Erwartung hatte sich damals nur in sehr beschränktem Maße erfüllt; da nun aber seither das konzentriertere 30% ige chemisch reine „Perhydrol" der Firma E. Merck zugänglich geworden war, sah ich mich zu einer Wiederholung und Ergänzung der seinerzeit im hiesigen Laboratorium vorgenommenen Versuche Springer's veranlaßt. Ueber die neu gewonnenen Beobachtungen habe ich letztes Jahr an der Jahressitzung der Schweizerischen chemischen Gesellschaft in Lausanne (7. September 1909) eine kürzere vorläufige Mitteilung gebracht, die ich hier durch eine etwas ausführlichere Darlegung erweitern möchte, um so mehr, als eine damals erwähnte Reaktion sich durch seither vorgenommene zahlreiche Wiederholungen als nur bedingungsweise richtig erwiesen hat. Wie zu erwarten stand, haben sich infolge erheblicher Verschiedenheit in der Stärke des Reagens einige Abweichungen von den seinerzeit von Springer gemachten Angaben herausgestellt. Das Reagens wurde durch vorsichtige Mischung von 1 Volumen Perhydrol mit 10 Volumen reiner Schwefelsäure bereitet und für die einzelnen Versuche bezw. für kleine Serien einiger weniger Versuche jeweilen frisch hergestellt. Die Reaktionen wurden mit ca. 1 ccm des gekühlten Reagenzgemisches und 5—10 mg der verschiedenen Substanzen im Porzellannapf oder Schälchen vorgenommen. Da es sich dabei in erster Linie um praktische Zwecke der pharmazeutisch-chemischen Analyse

[1]) Beiträge zur analytischen und toxikologischen Chemie der Alkaloide. Inaugural-Dissertation, Straßburg 1901, S. 47.

[2]) H. Caro, Ztschr. f. angewandte Chemie 1898, 845.

[3]) S. Baeyer u. Villiger, Ber. d. d. chem. Ges. 1900, 124.

handelt, so mag außer Diskussion bleiben, inwieweit das Reagens als einfaches Gemenge der beiden Ingredienzien oder als Ueberschwefelsäure oder als sogenannte Caro'sche Säure in Wirksamkeit tritt, wenngleich das theoretische Interesse einer gelegentlichen späteren Ermittelung dieser Verhältnisse keineswegs zu leugnen ist. Unter Verzicht auf eine allzu ausführliche Darlegung aller Einzelheiten der zahlreichen, jeweilen mehrfach wiederholten Versuche mögen nachstehend die wichtigeren Beobachtungsergebnisse zusammengestellt werden:

Zunächst ist hervorzuheben, daß bei einer nicht geringen Anzahl von Alkaloiden durch Perhydrol-Schwefelsäure keinerlei Färbungen hervorgerufen werden, sei es, daß das Reagens allein oder nach Zusatz kleiner Mengen Bredig'schen Platinsols mit denselben in Berührung gebracht wird. Dahin gehören u. a. Atropin, Cocain, Coniin, Aconitin und Pilocarpin. Ebenso verhalten sich, um dies nebenbei zu erwähnen, einige bei toxikologischen Analysen nicht selten vorkommende Glykoside und Bitterstoffe, wie namentlich Digitoxin, Digitalin kryst. und Santonin indifferent, bezw. tritt nur die grünlichgelbe oder hell orangegelbe Färbung auf, welche die genannten Digitalisglykoside unmittelbar nach ihrer Vermengung mit reiner Schwefelsäure erzeugen.

Im allgemeinen läßt sich sagen, daß diejenigen Pflanzenbasen, welche mit Perhydrol-Schwefelsäure auffallendere Färbungen hervorrufen, mit wenigen Ausnahmen solche sind, welche wie z. B. Strychnin und Morphin, auch mit anderweitigen Oxydationsmitteln in Kombination mit Schwefelsäure Färbungen entstehen lassen. Im übrigen erweisen sich die durch das genannte Reagens erzeugten Farbenreaktionen meistens als weniger charakteristisch als mancherlei bisher bekannte Reaktionen, wie wir dieselben etwa bei den beiden letztgenannten Alkaloiden kennen.

Bemerkenswert ist insbesondere das Verhalten des Chinins, welches bekanntlich in Schwefelsäurelösung mit keinem der bei Alkaloidreaktionen üblichen Oxydationsmittel Färbungen hervorruft, sondern nach Vorbehandlung mit gewissen oxydierenden Agentien (wie Chlor, Brom, Hypochloriten in saurer Lösung, Kaliumchlorat mit Schwefelsäure) erst nach Uebersättigung mit Ammoniak die bekannte Grünfärbung (Thalleiochinreaktion) erzeugt.

Schon in kleinsten Mengen bringt Chinin oder ein Chininsalz mit dem Wasserstoffperoxyd-Schwefelsäuregemisch eine intensiv zitronengelbe—kanariengelbe Färbung hervor, wie dies ungefähr gleichzeitig, aber unabhängig vom Verfasser, auch von Denigès

beobachtet und veröffentlicht worden ist. Mit Recht weist dieser Autor darauf hin, daß das erwähnte Verhalten ebenso als eine empfindliche Reaktion auf Wasserstoffperoxyd wie auf Chinin benützt werden kann. Im weiteren möge noch beigefügt werden, daß bei Einschaltung kleiner Mengen von Ferricyankalium, wenn letzteres dem Reagenzgemisch vor dem Chinin zugesetzt wird, eine tief orangerote Färbung auftritt. Dem Chinin analog verhält sich das isomere Chinidin (Pasteur), während dagegen Cinchonin und Cinchonidin keinerlei Färbung hervorrufen. Eine kaum bemerkbare leicht gelbliche Färbung kann bei diesen letzteren Alkaloiden dann wahrgenommen werden, wenn bei einzelnen Präparaten Spuren von Chinin bezw. Chinidin als Verunreinigung vorhanden sind. Aus dem Gesagten ergibt sich, daß die mit Perhydrol-Schwefelsäure auftretende Gelbfärbung neben der Thalleiochinreaktion als Erkennungsmittel für Chinin und Chinidin gelten darf. Ueber das Verhalten eines Perhydrol-Salzsäuregemisches zu Chinin wird später noch die Rede sein.

Strychnin ruft in Perhydrol-Schwefelsäure, welcher eine kleine Menge von kolloidaler Platinlösung zugesetzt worden ist, langsam, meist erst nach einigen Stunden, eine schwach purpurrote Färbung hervor, welche sich, ähnlich wie die Veratrin-Salzsäurereaktion, durch außerordentliche Stabilität auszeichnet, deshalb neben den bekanntlich relativ rasch sich verändernden bezw. verbleichenden gewöhnlichen Strychninreaktionen mit Schwefelsäure und Oxydationsmitteln gelegentlich als Kontrollreaktion verwertbar ist.

Das Brucin erzeugt mit dem Reagens eine intensiv rötlichgelbe, nach vorherigem Zusatz von etwas Platinlösung mehr orangerote Färbung, welche sich von der bekannten Salpetersäure- und Schwefelsäure-Salpetersäurereaktion des Brucins bei analoger Empfindlichkeit dadurch unterscheidet, daß die blutrote oft ins Purpurrote spielende Anfangsfärbung der beiden letztgenannten Reaktionen nicht auftritt.

Die Opium-Alkaloide, insbesondere Morphin, Codein, Narcotin, Narcein und Papaverin lassen mit dem Perhydrol-Reagens, sei es, daß dasselbe allein oder unter Zusatz von etwas Platinsol verwendet wird, orangerote bis purpurrote, zum Teil auch nur dunkel braungelbe Färbungen entstehen, die jedoch bald verschwinden und daher diese Reaktionen als weniger brauchbar zur praktischen Verwertung bei toxikologischen Analysen erscheinen lassen. Auch das Apomorphin gibt mit dem Reagens dunkel rotbraune Reaktion, die jedoch keinen Vorzug vor den bisherigen Apomorphinreaktionen aufweist.

Durch Berberin wird das Perhydrol-Reagens dunkel kirschrot gefärbt, welche Färbung allmählich in Braunrot übergeht.

Hydrastin erzeugt eine intensiv schokoladenrote Färbung, welche besonders rasch und intensiv eintritt, wenn dem Reagens zuvor etwas kolloidale Platinlösung beigefügt wurde. Die beiden letztgenannten Alkaloide geben demnach mit der Perhydrol-Schwefelsäuremischung charakteristische Reaktionen.

Emetin bezw. das käufliche Gemenge der gereinigten beiden Hauptalkaloide ruft in dem Reagens eine intensive dunkel orangerote Färbung hervor, welche viel stärker auftritt als die bekannte gelbrote Färbung, die durch Behandlung mit Salzsäure und Hypochlorit entsteht.

Eine brauchbare Reaktion zeigt auch Nicotin, welches mit dem Perhydrol-Reagens eine dunkel schokoladenrote Färbung erzeugt, die an die erwähnte Reaktion des Hydrastins erinnert, welches als nicht flüchtiges Alkaloid sich leicht von Nicotin trennen läßt.

Wird Veratrin in reiner konzentrierter Schwefelsäure gelöst, so nimmt die anfänglich rein gelbe und fluoreszierende Lösung durch Zusatz kleiner Mengen Perhydrol sofort intensiv blutrote bis kirschrote Farbe an. Dieselbe Erscheinung zeigt sich jedoch auch dann, wenn statt Perhydrol entsprechend kleine Mengen von Wasser zugefügt werden und ist deshalb wohl auf den Wassergehalt des Perhydrols zurückzuführen, wie denn auch der spontane Uebergang der Gelbfärbung einer frischen Veratrin-Schwefelsäurelösung in Rot streifenförmig von der Oberfläche nach den tieferen Schichten auszugehen scheint, was auf einen gewissen Zusammenhang der Wasseranziehung der Schwefelsäure mit dem genannten Farbenwechsel zu deuten scheint.

Während aber die allmählich gebildete blut- bis kirschrote Farbe der Veratrin-Schwefelsäurelösung einige Zeit stabil bleibt, verändert sich dieselbe bei Anwesenheit von Perhydrol relativ rasch und macht einer dunkel gelbbraunen Färbung Platz. Es ist demnach die Verwendung reiner Schwefelsäure zur Veratrinreaktion der Benützung perhydrolhaltiger Schwefelsäure weit vorzuziehen.

Endlich möge einer Verwendung von Perhydrol mit Salzsäure gedacht werden, welche an Stelle des bisherigen Verfahrens, d. h. der Verdampfung mit Chlorwasser oder Bromwasser zum Nachweise von Coffein oder Theobromin dienen kann. Wenn kleine Mengen dieser Alkaloide mit einer Mischung von reiner Salzsäure und etwas Perhydrol, am besten unter Zusatz von etwas kolloidaler Platinlösung, in einem Schälchen auf dem Wasserbade

verdampft werden, hinterbleibt der bekannte hell zwiebelrote Rückstand, der bei Berührung mit Ammoniak die purpurrote Färbung annimmt. Der Vorteil der Anwendung dieses Verfahrens liegt darin, daß die Reaktion sehr sicher und regelmäßig eintritt, weil Chlor in statu nascendi allmählich durch Einwirkung des Perhydrols auf die Salzsäure gebildet wird, während bei Behandlung und Verdunstung mit Chlor- oder Bromwasser nicht selten eine allzu rasche Verflüchtigung des Chlors oder Broms erfolgt. Der Zusatz kolloidaler Platinlösung ist für das Zustandekommen der Reaktion keineswegs notwendig, wirkt aber fördernd und bescheunigend auf die Bildung des rötlichgelben Rückstandes ein. Wird Coffein mit etwas verdünntem Perhydrol und einigen Tropfen kolloidaler Platinlösung auf dem Wasserbade verdampft, so entsteht bei Kontakt des Rückstandes mit Ammoniak keine purpurrote Färbung; ebenso entsteht keine Färbung, wenn Coffein mit Perhydrol-Schwefelsäure unter leichter Erwärmung behandelt und hierauf die Mischung tropfenweise in Ammoniak eingegossen wird.

Es lag nahe, das erwähnte Verhalten des Perhydrol-Salzsäuregemisches zu Coffein und Theobromin auch zur Anstellung der Thalleiochinreaktion mit Chinin und Chinidin zu benützen. Bei Uebergießen kleiner Mengen dieser Alkaloide mit Perhydrol-Salzsäure und kürzerem Erwärmen ruft nach dem Erkalten die Uebersättigung mit Ammoniak unter gewissen Bedingungen, welche vollkommen klar zu legen noch nicht gelungen ist, die charakteristische Grünfärbung hervor, während in der Mehrzahl der Fälle die Reaktion ausbleibt, sodaß diese Modifikation des Verfahrens nicht an die Stelle der bisherigen Methode treten kann. Behandelt man dagegen Chinin oder Chinidin in der oben bei Coffein angeführten Weise (Zusatz von Perhydrol-Salzsäure und Eindampfen auf dem Wasserbade), so hinterbleibt ein hell zitronengelber Rückstand, der bei Befeuchtung mit Ammoniakflüssigkeit zunächst eine holzbraune, später eine reine dunkel sepiabraune Färbung annimmt, welche sehr stabil ist und nicht nur stunden- sondern tagelang andauert.

Wenn auch, wie aus vorstehenden Angaben ersichtlich, Perhydrol-Schwefelsäure und Perhydrol-Salzsäure nur in einer kleineren Zahl von Fällen charakteristische Färbungen mit Alkaloiden hervorrufen, so lassen sich doch meines Erachtens einige der erwähnten Reaktionen sehr wohl zur Erkennung einzelner Alkaloide oder doch zum mindesten zur Kontrolle und Bestätigung bisher bekannter Reaktionen verwerten.

Mitteilungen aus der pharmazeutischen Abteilung
des chemischen Laboratoriums der Universität Gießen
(Prof. Naumann).

Untersuchungen über die Gruppe der Helleboreen.

I. Mitteilung.

Von Prof. Oscar Keller.

(Eingegangen den 19. VII. 1910.)

Die Untersuchungen über die Alkaloide der Nigella-Arten[1]) hatten ergeben, daß nur *N. damascena* und *N. aristata* Alkaloide in greifbarer Menge führen, die übrigen untersuchten Spezies aber frei davon sind. *N. damascena* enthält nur Damascenin, *N. aristata* außerdem auch Methyldamascenin und wahrscheinlich auch kleine Mengen von zweifach methyliertem Damascenin. Die Samen beider Pflanzen zeigen äußerlich und anatomisch keine Unterschiede; vergleicht man aber den Habitus der ganzen Gewächse, so fällt sofort der ungleich kräftigere Wuchs, die dichtere, tiefgrüne Belaubung mit größeren Blattflächen bei *N. aristata* gegenüber der *N. damascena* auf. Es liegt nun der Gedanke nahe, daß infolgedessen die Assimilationstätigkeit eine intensivere sein muß und daher die ersten Assimilationsprodukte in größerer Menge gebildet werden müssen, innerhalb der gleichen Zeit, als bei *N. damascena*.

Wenn nun, wie man annimmt, der Formaldehyd das erste Assimilationsprodukt ist und dieser Körper weiter, wie z. B. Pictet ausführte[2]), auch für die verschiedenartigsten Methylierungen benutzt wird, dann könnte man das Vorkommen von Methylverbindungen neben der Grundbase einfach darauf zurückführen, daß eben hier bei *N. aristata* das Methylierungsmittel in besonders reichlicher Menge zur Verfügung steht. Es würde also schon die äußere Form der Pflanze, die mehr oder weniger reichliche Ausbildung ihrer Blattorgane, von Einfluß auf die Zusammensetzung ihrer Alkaloide, vielleicht auch anderer Stoffe, sein können. Bekannt ist, daß man unter Umständen durch künstliche Formveränderung — die meist auf eine Verletzung gewisser Organe

[1]) Arch. d. Pharm. 1908, S. 1.
[2]) Pharm. Ztg. 1905, S. 896.

hinausläuft — viele Pflanzen zur Erzeugung bestimmter Produkte veranlassen kann. Sollten nun vielleicht allgemein Beziehungen zwischen Form und Inhalt sich auffinden lassen, etwa in der Art, daß bei starker Entwickelung der Blattorgane besondere Neigung zur Bildung methylierter Verbindungen besteht, im Vergleich zu nahe verwandten Pflanzen, die in dieser Beziehung dürftiger ausgestattet sind?

Daß der Gedanke in dieser allgemeinen Form Gültigkeit hat, ist schon deshalb nicht wahrscheinlich, weil ja die Assimilationstätigkeit weniger von der Ausbildung des Blattes, als vielmehr von der Beschaffenheit der Chromatophoren abhängt. Er drängt sich aber bei Betrachtung der erwähnten Nigella-Arten ganz unwillkürlich auf und reizt jedenfalls an, nach weiteren Beispielen zu suchen.

Wenn man einen Einblick in die Beziehungen dieser und anderer Art zwischen den Alkaloiden einer Pflanzenart gewinnen will, so ist selbstredend zunächst eine genaue Kenntnis aller darin vorkommenden Basen erforderlich. Weiter muß man nicht nur eine Art, sondern möglichst viele Arten, die eine Gruppe naher Verwandter bilden, vergleichend untersuchen, etwa so, wie es bei den Familien der Papaveraceen, der Solanaceen geschieht. Von diesem Gesichtspunkte aus bin ich an die Untersuchung einiger weiterer, der Nigella nahestehender Ranunculaceen gegangen und habe die Gruppe der Helleboreen ins Auge gefaßt.

Gerade die Ranunculaceen müssen für solche Untersuchungen geeignetes Material liefern, da hier ein ähnlicher Reichtum an Alkaloiden und anderen physiologisch wirksamen Stoffen zu verzeichnen ist, wie bei den Papaveraceen.

Aus der Ranunculaceen-Familie gelten von den bei uns einheimischen Gruppen die Clematideen und Paeonieen als ungiftig; besonders wirksame Stoffe daraus sind nicht bekannt. Dagegen finden sich in den Gruppen der Anemoneen und Ranunculeen zahlreiche stark giftige Arten, die aber, soweit unsere bisherige Kenntnis reicht, alle alkaloidfrei sind und ihre Wirkung zum Teil sicher dem Anemonin verdanken. Einzig in der Gruppe der Helleboreen finden sich zahlreiche alkaloidführende Gattungen. Als giftig gelten von einheimischen Arten: *Isopyrum*, *Actaea*, *Cimicifuga*, *Aconitum*, *Helleborus*, die mit Ausnahme von *Helleborus* Alkaloide besitzen. Ferner sind in *Nigella* und, wie ich später zeigen werde, in *Delphinium Consolida* beträchtliche Mengen von Basen enthalten, in *Caltha* wurde ihre Anwesenheit vermutet. Dagegen konnten in *Eranthis*, *Trollius* und *Aquilegia* bisher solche Körper nicht nachgewiesen werden.

Ich habe mich bisher zunächst mit *Helleborus*, *Aquilegia*, *Caltha* und *Delphinium* beschäftigt. Wenn ich die Ergebnisse der bisherigen Versuche schon jetzt veröffentliche, so tue ich das, weil die weitere Bearbeitung voraussichtlich längere Zeit erfordern wird, und ich die Herren Fachgenossen bitten möchte, mir dieses Gebiet, insbesondere die Untersuchung der Delphinium-Basen (s. unten), bis auf weiteres zu überlassen.

I. Von den Bestandteilen von *Helleborus niger* und *H. viridis* sind bisher nur zwei Glykoside, Helleborein und Helleborin, oberflächlich bekannt; Alkaloide wurden nicht gefunden. Ich habe die Wurzeln beider Pflanzen erneut genau auf Basen geprüft, kann aber ebenfalls bestätigen, daß wenigstens in *H. niger* sicher keine vorhanden sind, ebensowenig wahrscheinlich in *H. viridis*. Da ich bei meinen Untersuchungen gleichzeitig die beiden Glykoside möglichst von vornherein trennen wollte, verfuhr ich in Anlehnung an die Angaben von Thaeter[1]) so, daß ich die gemahlenen Drogen durch Perkolation mit Aether völlig erschöpfte. Die Aetherlösung mußte wenigstens die Hauptmenge des Helleborins enthalten; sie wurden von Aether befreit und der Rückstände vorläufig beiseite gestellt. Sie sind noch nicht weiter untersucht.

Die Droge wurde dann weiter mit schwach weinsaurem, absoluten Alkohol extrahiert und die Lösungen im Sinne des Stas-Otto'schen Verfahrens auf Alkaloide untersucht, aber mit negativem Erfolge. Dabei wurde jedoch eine bemerkenswerte Beobachtung gemacht. Als die zuletzt erhaltene wässerige, alkalisch gemachte Lösung zur Aufnahme etwaiger Basen mit Aether geschüttelt wurde, schied sich beim Stehen des Aetherauszuges ein gut krystallisierender Körper aus, von dem eine kleine Menge auch schon beim Ausschütteln der noch sauren Lösung beobachtet wurde. Diese Krystalle wurden gesammelt und zweimal aus Alkohol umkrystallisiert.

Der Körper ist weder in wässeriger Säure noch Lauge löslich, löst sich auch in Wasser nicht auf, wohl aber in Alkohol, schwerer in Aether. Schmelzpunkt 269—270°.

Reaktionen:

Konzentrierte H_2SO_4 löst feurig karminrot; auf Zusatz von Wasser weiße flockige Fällung.

Konzentrierte H_2SO_4 + Spur $FeCl_3$: karminrot.

---

[1]) Arch. d. Pharm. 1897, S. 414.

Formalinschwefelsäure: rot, schnell in Gelbbraun übergehend, in der Wärme tief rotbraun.

Froehde's Reagens: braun; heiß: hellgelb.

$FeCl_3$ färbt die alkoholische Lösung nicht.

Auf die Zunge gebracht, ruft der Körper nach einiger Zeit ein anhaltendes Brennen hervor.

Es handelt sich demnach mit Wahrscheinlichkeit um Helleborin. Nach Marmé[1]) liegt sein Schmelzpunkt über 250°; Thaeter erwähnt auch die Reaktion mit H_2SO_4 und bezeichnet die Färbung als violettrot. Kobert[2]) gibt an, daß Helleborein eine hochrote Färbung mit H_2SO_4 liefert; um Helleborein kann es sich hier aber nicht handeln, da dieses in Wasser löslich ist.

Nach den Literaturangaben soll sich nun Helleborin reichlicher in *H. viridis* finden, aber auch hier nur in Mengen bis 0,025%[3]). Die Menge aber, die ich nach zweimaligem Umkrystallisieren in glänzenden nadelförmigen Prismen aus einem Kilogramm der Wurzeln von *H. niger* nach der vorhergehenden Erschöpfung mit Aether erhielt, betrug 0,45 g, also allein schon 0,045%. Die Angaben über die Verteilung der Glykoside und ihr Vorkommen in den beiden Drogen bedürfen also einer Revision.

II. Auch bei *Aquilegia vulgaris* habe ich in Uebereinstimmung mit früheren Untersuchungen[4]) keine Alkaloide auffinden können, weder in den Blüten, noch im Kraute, noch in den Samen.

III. Dagegen führt *Caltha palustris* kleine Alkaloidmengen, wie bereits Vanderlinden[4]) angegeben hat. Ich habe bisher nur das Kraut untersucht, es sollen weiter auch die Samen auf Alkaloide geprüft werden. Das frische blühende Kraut wurde fein zerhackt und ausgepreßt, der Rückstand sodann mit schwach weinsaurem Alkohol ausgezogen, die vereinigten Flüssigkeiten eingeengt, filtriert und nach Stas-Otto weiter behandelt. Die schließlich erhaltene saure, wässerige Lösung gab mit Kalium-Wismutjodid einen orangeroten Niederschlag, der mit Bleikarbonat zerlegt wurde. Nach der Umsetzung des in der Lösung befindlichen Jodids der Base mit AgCl konnte das Chlorid in kleiner Menge krystallisiert gewonnen werden. Allerdings reichte die Menge

---

[1]) Annal. Bd. 135, S. 55.

[2]) Chem. Centr. 1895, I., S. 1045.

[3]) Schmidt, Pharm. Chem. II., 1705.

[4]) Vanderlinden, Rec. Inst. Botan., Bruxelles, 1902, S. 135.

(aus ca. 300 g frischem Kraut) vorläufig für irgendwelche weiteren Untersuchungen nicht aus. Unter dem Mikroskop zeigten die Krystalle die Form von langgestreckten Prismen mit anscheinend rhombischen Flächen. Auch das Platindoppelsalz ist krystallisierbar. Johannsen[1]) hielt die Base für identisch mit Nikotin; das ist jedoch ausgeschlossen, weil sie auch nicht spurenweise mit Wasserdämpfen flüchtig ist.

IV. Ueber unser einheimisches *Delphinium Consolida* liegt nur eine einzige Angabe vor, nach der Masing[2]) in den Blüten ein Alkaloid in kleiner Menge gefunden haben will, das er als Calcatrippin bezeichnet. Ich habe die früher arzneilich benutzten *Flores Calcatrippae* ebenfalls untersucht, aber keine Spur von Basen finden können. Dagegen enthalten die Samen sogar ziemlich beträchtliche Mengen von Alkaloiden, und zwar sind wenigstens drei verschiedene vorhanden. Ueber die Existenz dieser Basen ist meines Wissens bisher nichts bekannt. Da diese Körper anscheinend in naher Beziehung zu den Alkaloiden aus *D. Staphisagria* und anderen ausländischen Delphinium-Arten stehen, so bietet ihre Untersuchung schon in dem von mir anfangs angedeuteten Sinne großes Interesse. Es ist das um so mehr der Fall, als die bisher aufgefundenen Delphinium-Alkaloide wegen ihrer physiologischen Wirkung, die teils dem Akonitin, teils dem Curare ähnelt, ganz allgemein vom medizinischen und pharmazeutischen Standpunkte aus beachtenswert sind. Die vorläufigen Ergebnisse meiner Untersuchungen über *D. Consolida* sollen in einer besonderen Mitteilung niedergelegt werden, wobei ich mir weitere Forschungen über sämtliche Delphinium-Basen vorbehalte.

---

[1]) Sitz.-Ber. Naturf.-Ges., Dorpat, Bd. IV.
[2]) E. Masing, Pharm. Zeitschr. Rußl. 1883, S. 33.

Mitteilungen aus dem pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg.

227. Untersuchungen über die Gruppe der Helleboreen.

II. Mitteilung.

Ueber neue Delphinium-Basen.

Von Prof. Oscar Keller.

(Eingegangen den 19. VII. 1910.)

Während man von ausländischen Delphinium-Arten, besonders von *D. Staphysagria*, schon seit langer Zeit weiß, daß ihre Samen giftig und alkaloidhaltig sind, ist merkwürdigerweise von unserem einheimischen Rittersporn, *D. Consolida*, in dieser Hinsicht nichts bekannt. Masing gibt zwar an, daß in den Blüten etwas Alkaloid enthalten sei, jedoch hat diese Angabe bisher keine Bestätigung gefunden. Schon die ersten Untersuchungen, die ich mit den Samen von *D. Consolida* vornahm, ergaben nun einen beträchtlichen Alkaloidgehalt, und zwar scheinen die aufgefundenen Basen zu denen aus *D. Staphysagria* in Beziehung zu stehen.

Diese letzteren Basen wurden schon 1819 von Lassaigne und Feneulle aufgefunden und später von Couerbe, Erdmann, Marquis, zuletzt von Kara-Stojanow untersucht. Ueber ihre chemische Natur weiß man bisher äußerst wenig; sicher ist nur, daß es sich um ein gemeinsames Vorkommen von wenigstens 4 oder 5 verschiedenen Stoffen handelt, von denen nur ein Teil Krystallisationsfähigkeit besitzt. Es ist nicht einmal ihre empirische Zusammensetzung bekannt; die Formel des krystallisierbaren Delphinins schreibt Marquis: $C_{22}H_{35}NO_6$, Erdmann: $C_{24}H_{35}NO_2$, Kara-Stojanow: $C_{31}H_{49}NO_7$. Der Grund für diese Differenzen liegt wohl darin, daß bisher keiner der Genannten vermutlich einen reinen, einheitlichen Körper in Händen gehabt hat; auch das *Delphininum purum crystallisatum*, das als das reinste Handelspräparat von Merck hergestellt wird, ist noch nicht einheitlich, wie ich später zeigen werde. Die vollständige Trennung der Basen stößt jedenfalls auf dieselben Schwierigkeiten, wie ich sie bei denen aus *D. Consolida* gefunden habe.

In neuerer Zeit sind von G. Heyl[1]) in einer Reihe weiterer exotischer D.-Arten Alkaloide gefunden worden. Nach seinen Untersuchungen enthalten die Wurzeln von *D. bicolor* 0,27%, von *D. Menziesii* 0,35%, *D. Nelsonii* 0,72%, *D. scopulorum var. stachyd.* 1,3%, die Samen der letzteren Art 1,18% Alkaloide. Ein Gemisch der Chlorwasserstoffsalze dieser Basen, die curareähnliche Wirkung besitzen, wird von E. Merck als Delphocurarin in den Handel gebracht. Heyl konnte aus diesem Gemisch eine aus Aether krystallisierbare Base isolieren, der er mit Vorbehalt die Formel $C_{23}H_{33}NO_7$ gibt. Diese Base schmilzt bei 184—185°, nachdem sie schon bei 179° zu erweichen beginnt; sie gibt keine charakteristischen Reaktionen. Für das krystallisierte Delphinin wird der Schmelzpunkt zu 192° angegeben.

Zur Gewinnung der Basen aus *D. Consolida* wurden die Samen mit salzsaurem Alkohol extrahiert. Da bei Nigella eine Zerkleinerung der Samen nicht nötig war, so wurde zunächst versucht, ob auch bei den Delphinium-Samen die Basen sich der unzerkleinerten Droge entziehen ließen. Es wurden 100 g davon mit angesäuertem Alkohol übergossen, 2 Tage unter öfterem Schütteln stehen gelassen, dann die Lösung abgezogen und die Extraktion noch dreimal wiederholt. Bei der vierten Extraktion gingen nur noch Spuren von Alkaloid in den Auszug. Nun wurden die Samen getrocknet, gemahlen und abermals extrahiert. Der Auszug gab ebenfalls nur schwache Alkaloidreaktionen, so daß also angenommen werden konnte, daß durch viermaliges Ausziehen der ganzen Samen die Hauptmenge der Basen gewonnen sein würde. Bei Verwendung der ganzen Samen gehen beträchtlich weniger Fett und Harz etc. in die Auszüge, Stoffe, die die weitere Bearbeitung nur erschweren; diesem Vorteil gegenüber glaubte ich den geringen Verlust an Basen bei diesem Verfahren zunächst vernachlässigen zu dürfen.

Es wurden daher gegen 10 kg der ganzen Samen mit Alkohol von 95%, dem 0,5% Chlorwasserstoff zugesetzt war, viermal je 4—8 Tage lang unter Umrühren mazeriert. Von den Auszügen wurde der Alkohol abdestilliert und der Rückstand solange mit Wasser versetzt, als noch eine Trübung erfolgte. Die abgeschiedenen fettigen und schmierigen Massen wurden abfiltriert und das Filtrat langsam auf dem Wasserbade bis auf etwa 1,5 kg eingedampft. Die saure Lösung wurde dann mit Chloroform-Aether geschüttelt, der noch beträchtliche Mengen harzartiger Stoffe mit brauner Farbe aufnahm, dann mit Natronlauge alkalisch gemacht und wieder

[1]) Südd. Apoth.-Ztg. 1903, No. 28—30.

mit Chloroform-Aether (1 + 3) ausgeschüttelt, solange als noch etwas davon aufgenommen wurde. Den Chloroform-Aether-Lösungen wurden die Alkaloide durch Ausschütteln mit Salzsäure von 5% entzogen, die sauren Auszüge bei mäßiger Wärme eingedampft und schließlich im Vakuumexsikkator über Aetzkalk und Schwefelsäure nach Möglichkeit ausgetrocknet. So resultierten die Chlorwasserstoffsalze der Basen in Form einer braungelben, noch etwas klebrigen, durchsichtigen Masse. Die Menge betrug etwas über 100 g, so daß ich etwas mehr als 1% salzsaure Salze gewonnen hatte.

Eine direkte Krystallisation war nicht zu erzielen. Da es sich vermutlich um ein Gemisch mehrerer Körper handelte, versuchte ich auf folgendem Wege eine Trennung: Die Rohchloride wurden in etwa der doppelten bis dreifachen Menge Wasser gelöst und ein Teil der Lösung (L.) mit Ammoniak alkalisch gemacht. Durch Ausschütteln mit Aether konnte der Flüssigkeit ein Teil der Basen entzogen werden; als nichts mehr aufgenommen wurde, ließ sich ein weiterer Teil mit Chloroform ausschütteln. Beim Stehen des Aetherauszuges über Nacht krystallisierte eine Base aus in durchsichtigen, wasserhellen, sechsseitigen Säulen von teilweise über 1 cm Länge (= Base A). Die Chloroformlösung hinterließ beim langsamen Verdunsten nur eine gelbe, amorphe, klebrige Masse. Auch beim weiteren Verdunsten der von den Krystallen abgegossenen Aetherlösung resultierte nur ein gelber, harziger Körper.

Ein Teil der Lösung (L) wurde mit $NaHCO_3$ übersättigt und ebenso mit Aether und Chloroform ausgeschüttelt; das Ergebnis war das gleiche wie bei der Anwendung von Ammoniak.

Die ammoniakalische Lösung wurde nun mit Salzsäure neutralisiert und dann mit Natronlauge alkalisch gemacht, worauf ebenfalls nacheinander mit Aether und Chloroform ausgeschüttelt wurde. Auch jetzt konnte aus der Aetherlösung eine allerdings sehr kleine Menge eines krystallisierbaren Stoffes gewonnen werden, dessen Krystallform anscheinend die gleiche war wie bei Base A.

Zur Gewinnung der krystallisierenden Basen wurde dann der Rest der Lösung (L) direkt mit Natronlauge alkalisiert und in der angegebenen Weise ausgeschüttelt. Ich erhielt ca. 10 g der krystallisierten Base A.

Die aus den Aether- und den Chloroformlösungen gewonnenen amorphen Basen wurden noch einmal getrennt in wenig salzsaurem Wasser gelöst, mit NaOH alkalisiert und abermals mit Aether geschüttelt, wobei aber ein krystallisierbarer Stoff zunächst nicht

mehr erhalten werden konnte. Nach ihrer Löslichkeit ließen sich diese amorphen Basen vorläufig in zwei Fraktionen teilen: ein Teil löst sich in Aether auf, ein anderer wird aus der Chloroformlösung durch Aether gefällt. Diesen Teil kann man als lockeres gelbgraues Pulver erhalten, wenn man eine konzentrierte Chloroformlösung in viel Aether unter Umrühren hineingießt, den flockigen Niederschlag sammelt und nach dem Waschen mit Aether im Exsikkator trocknet.

Es müssen demnach in *D. Consolida* mindestens drei verschiedene Alkaloide vorhanden sein:

1. eine mit Aether extrahierbare, krystallisierende Base A,
2. eine in Aether fast unlösliche, amorphe Base B,
3. eine in Aether leicht lösliche, amorphe Base C.

Davon sind wahrscheinlich die Basen B und C auch wieder Gemenge mehrerer Körper; z. B. läßt sich anscheinend durch heißes Toluol dem Teil B eine ebenfalls krystallisierende Substanz entziehen. Ich habe mich zunächst nur mit der krystallisierbaren Base A beschäftigt.

Anmerkung. Während ich die weitere Untersuchung der Base A vornahm, habe ich zur Gewinnung von größeren Mengen von Material die Firma E. Merck gebeten, die Verarbeitung von 25 kg Samen auszuführen, und zwar im Sinne der oben angegebenen Methode bis zur Darstellung des Rohchlorid-Gemenges. Die weitere Trennung wollte ich selbst vornehmen. Dabei konnten nun aus den unzerkleinerten Samen merkwürdigerweise nur 10 g Rohchloride erhalten werden. Daraufhin war ein Teil der Samen getrocknet, gemahlen und dann weiter extrahiert worden, wobei eine weit größere Alkaloidmenge isoliert werden konnte.

Wie es zu erklären ist, daß hier dem ganzen Samen nur so wenig Alkaloid entzogen werden konnte, muß ich vorläufig dahingestellt sein lassen. Wahrscheinlich spielt der Reifezustand eine Rolle; die Samen waren 1½ Jahr später und von einer anderen Firma bezogen worden. Es wird sich aber auf Grund der gewonnenen Erfahrungen empfehlen, künftig die zerkleinerten Samen zu benutzen. Merck hat das Samenpulver — es wurde nunmehr die ganze Menge verarbeitet — mit Weingeist ausgezogen, den beim Abdestillieren des Weingeistes im Vakuum bleibenden Extrakt mit Ammoniak und Aether ausgeschüttelt und dem Aether die Alkaloide mit verdünnter Schwefelsäure entzogen. Die Sulfatlösung wurde dann in ähnlicher Weise, wie ich es mit meiner Rohchloridlösung getan hatte, nacheinander mit Ammoniak und Aether, Ammoniak und Chloroform, Kalilauge und Aether, Kalilauge und Chloroform erschöpft und so direkt vier Hauptfraktionen von Basen gewonnen.

Die Gesamtmenge betrug 357 g Rohalkaloide = rund 1,43%. Gegen 300 g davon waren krystallisierbar. Sollten sich die krystallisier-

Untersuchung der Base A.

Die aus Aether gewonnenen Krystalle wurden zerrieben und unter Benutzung einer Spur Tierkohle aus Alkohol umkrystallisiert. Die Base krystallisierte in dicken, meist sechsseitigen Tafeln, die nach mehrmaligem Umkrystallisieren vollkommen farblos waren. Leider blieb bei diesem Umkrystallisieren immer ein Teil der Base in Form eines durchsichtigen, farblosen Harzes zurück, und zwar anscheinend um so mehr, je länger die alkoholische Lösung erwärmt worden war. Die zur Verfügung stehende Menge war also nicht groß; die Untersuchungsergebnisse erfordern weitere Prüfung, und ich gebe sie daher zunächst nur mit allem Vorbehalt an.

Der Schmelzpunkt der fünfmal aus Alkohol umkrystallisierten Base liegt bei 195—197°. Beim Trocknen bei 105—110° verändert sich die Base äußerlich nicht, auch der Schmelzpunkt bleibt derselbe.

Sie löst sich leicht in Alkohol, Chloroform, Aceton, Methylalkohol, ziemlich schwer in Aether und Essigester, sehr wenig in Wasser. Alle Lösungen reagieren gegen Lackmus stark alkalisch. Aus Alkohol läßt sie sich leicht umkrystallisieren.

Krystallisierbare Salze zu gewinnen gelang bisher nicht. Beim Stehen der Lösung in Salzsäure im Exsikkator scheiden sich nach Wochen vereinzelte haarfeine Nadeln aus, in denen vielleicht ein salzsaures Salz vorliegt. Das Chloraurat ist amorph, hellgelb und schmilzt beim Erwärmen im Wasserbade zu Tropfen zusammen, die beim Erkalten zu einer goldbraunen, spröden Masse erstarren. Eine Goldbestimmung ergab einen Gehalt von 26,77% Au. Platinchlorid fällt verdünnte Lösungen nicht; im Vakuumexsikkator erhält man aus solchen Lösungen nur einen firnisartigen Rückstand.

Die nachstehende Uebersicht zeigt das Verhalten der Base A gegen die allgemeinen Alkaloidreagentien, daneben das der Base B.

Demnach sind beide Basen am empfindlichsten gegen Jodjodkalium, Phosphormolybdän- und Phosphorwolframsäure und Kalium-Wismutjodid.

Besonders charakteristische Reaktionen (Farbreaktionen) zeigen die Basen nicht, vielleicht abgesehen von dem Verhalten

---

baren, aus ammoniakalischer und Kali- bezw. natronalkalischer Lösung mit Aether extrahierbaren Alkaloide als identisch erweisen, so könnte diese Merck'sche Methode noch vereinfacht werden.

Dem betreffenden Herrn Chemiker der Firma E. Merck bin ich für die sorgfältige Durchführung der Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

Reagens	Base A, gelöst in H_2SO_4 von 1%					Base B, in 1% H_2SO_4	
	1:10	1:100	1:500	1:1000	1:10000	1:10	1:1000
Kalium-Wismutjodid	orange bis braun	+	+	+	0	orange	+
Kalium-Kadmiumjodid	weiß	0	0	0		bräunlich-weiß	0
Kalium-Quecksilberjodid	fast weiß	+	0	0		gelblich-weiß	0
Jodjodkalium	braun	+	+	+	+	braun	+
Tannin	weiß, im Ueberschuß löslich	+	opalisiert			bräunlich gelb, im Ueberschuß teilweise löslich	schwach +
Pikrinsäure	gelbe Tröpfchen	0	0			gelb	0
Phosphormolybdänsäure	gelblich weiß	+	+	+	0	gelb	+
Phosphorwolframsäure	weiß	+	+	+	0	weiß	+
$PtCl_4H_2Cl_2$	0	0	0			gelblich-weiß +	0
$AuCl_3$, HCl	hellgelb	schwach +	0			hellgelb	0
Bromwasser	gelblich, bald verschwindend	0	0			gelb	0
NH_3	keine Fällung	0	0			0	0
KOH (10%)	opalisiert	0	0			opalisiert	0

gegen heiße konzentrierte Schwefelsäure. Die folgende Uebersicht zeigt das Verhalten der Base A, Base B und des *Delphinin. pur. crystallisatum* (Merck): (Siehe S. 474.)

In diesem Verhalten weicht die Base A von dem des Delphinins aus *D. Staphysagria* etwas ab; es handelt sich vermutlich nicht um identische, aber einander nahestehende Körper. Auch die Analysen und das physiologische Verhalten sprechen vorläufig nicht für die Identität beider Basen.

Im Mittel aus 15 Analysen wurde gefunden[1]) (Substanz aus drei verschiedenen Krystallisationen):

C = 62,67%
H = 8,69%
N = 3,68%

ferner bei drei Methoxylbestimmungen im Mittel: 19,49% $O.CH_3$.

[1]) Hey l'sche Base: C = 63,45%, H = 7,94%, N = 3,2%.

Reagens	Krystallisierte Base A	Base B	Delphin. pur. cryst.
Konz. H_2SO_4 kalt ..	Substanz und Säure farblos, nach drei Stunden rötlichgelb	gelblich	Substanz sofort gelb, Säure gelb mit grüner Fluoreszenz
heiß ..	Lösung gelb, ohne Fluoreszenz, dann orange, himbeerrot mit grünlicher Fluoreszenz, zuletzt bei hoher Temperatur braun, im auffallenden Lichte tief grün	gelb bis orange bis rotbraun, grüne Fluoreszenz	rosarot mit grüner Fluoreszenz (fuchsinartig), dann braun
Froehde's Reagens..	farblos, erwärmt wie H_2SO_4	gelblich, erwärmt wie H_2SO_4	gelb, grüne Fluoreszenz
Erdmann's Reagens	farblos	gelblich	rosarot, grüne Fluoreszenz
Marquis' Reagens ..	„	„	gelblich mit grüner Fluoreszenz
$FeCl_3$-haltige H_2SO_4	„	„	farblos
Konz. HNO_3	„	—	„

Die Einzelanalysen zeigen unter sich noch keine befriedigende Uebereinstimmung; es ist mir noch nicht gelungen, den Grund dafür zu finden. Obwohl die Substanz gut krystallisiert und einheitlich aussieht, auch der Schmelzpunkt beim Umkrystallisieren unverändert bleibt, ist es nicht ausgeschlossen, daß auch hier noch zwei verschiedene Körper vorliegen; darüber müssen Versuche mit größeren Mengen Material Aufschluß geben. Von der Aufstellung einer Formel sehe ich daher noch ab. Daß die Entfernung kleiner Beimengungen schwierig ist, lehrt auch das *Delphinin. pur. crystallisat.*, das ich zum Vergleich heranzog. Schon beim einmaligen Umkrystallisieren dieses reinsten Handelspräparates konnte ich mit bloßem Auge zwei verschiedene Krystallformen erkennen; sie wurden ausgelesen und so oft aus Alkohol umkrystallisiert, bis eine gute Trennung erzielt war. Ich erhielt:

1. farblose, sechsseitige Tafeln; F. 187,5°; beim Stehen über $CaCl_2$ unverändert;
2. spitze, kurze Nadeln, zu Büscheln gruppiert, ohne scharfen Schmelzpunkt. Sie wurden bei ca. 187° weich,

bei 207° durchscheinend ohne zu fließen, färbten sich braun und blieben dann bis über 250° unverändert. Beim Stehen über $CaCl_2$ trat in 24 Stunden Gelbfärbung ein. Die Menge war nur gering.

Die Krystalle vom F. 187,5° wurden analysiert.

Mittel aus drei Analysen:

C = 65,35%
H = 7,39%
N = 2,80%

Diese Werte passen zu keiner der bisher angenommenen Delphinin-Formeln:

Erdmann:	Marquis:	Kara-Stojanow:
$C_{24}H_{35}NO_2$	$C_{22}H_{35}NO_6$	$C_{31}H_{49}NO_7$
C = 77,99%	C = 64,50%	C = 67,96%
H = 9,55%	H = 8,62%	H = 9,02%
N = 3,80%	N = 3,43%	N = 2,04%

Ueber weitere Versuche, die mit größeren Materialmengen ausgeführt werden sollen, werde ich später berichten.

Herr Prof. Dr. Gürber, hier, hatte die Liebenswürdigkeit, die krystallisierte Base A einer, vorläufig nur orientierenden, physiologischen Prüfung zu unterwerfen. Danach hat sich gezeigt, daß die Base für den Kaltblüter (Frosch) äußerst giftig ist, und zwar tritt bei subkutaner Einführung eine peripher lähmende, ausgesprochen curareartige Wirkung ein. Wird die Base bezw. die Lösung ihres Chlorids in den Magen eingeführt, so erstreckt sich die Wirkung mehr auf das Zentralnervensystem, speziell wird auch das Herz beeinflußt. Dagegen scheinen Warmblüter wenig empfindlich gegen das Alkaloid zu sein, jedenfalls tritt bei Mäusen eine Curarewirkung bei subkutaner Einführung nicht auf.

Es handelt sich hier nur um Versuche mit der krystallisierten Base, die amorphen Basen sind noch nicht untersucht. Auch dieser physiologische Versuch weist darauf hin, daß die Base A mit dem Staphysagria-Delphinin nicht identisch ist.

Arbeiten aus dem pharmazeutischen Institut
der Universität Bern.

Ueber die sogenannte Methylchrysophansäure.

Von O. A. Oesterle und U. Johann.

(Eingegangen den 23. VII. 1910.)

Die Chrysophansäure des Rhabarbers, wie auch diejenige aus Chrysarobin wird von einer methoxylhaltigen Substanz begleitet, welche den Schmelzpunkt erniedrigt und ziemlich schwer zu entfernen ist. Nach Hesse[1]) ist diese Substanz als Methylchrysophansäure zu betrachten. Obgleich dafür nie Beweise erbracht wurden, hat diese Ansicht doch weite Verbreitung gefunden.

Daß sie für die Rhabarber-Chrysophansäure nicht richtig ist, wurde von Gilson[2]) nachgewiesen. Als methoxylhaltigen Begleiter fand er einen, von Methylchrysophansäure verschiedenen Körper, das Rheochrysidin, auf. Er schreibt darüber[3]):

„Nous ne connaissons pas la constitution de la rhéochrysidine, nous savons seulement qu'elle contient un groupement méthoxyle. Ceci nous a permis de démontrer que l'acide méthylchrysophanique n'existait pas dans la rhubarbe, comme on l'admettait généralement depuis les travaux de Hesse; c'est la rhéochrysidine qui a induit cet auteur en erreur. En effet, elle contient un groupement méthoxyle comme nous venons de le voir, et elle abaisse le point de fusion de l'acide chrysophanique, lorsqu'elle est mélangée avec lui."

Aus den Eigenschaften der Chrysophansäuremethyläther, die von dem einen von uns vor einiger Zeit dargestellt worden sind[4]), muß geschlossen werden, daß auch der Methoxylgehalt der Chrysarobin-Chrysophansäure nicht auf eine Beimengung von Chrysophansäuremethyläther zurückzuführen ist. Es muß viel-

---

[1]) Hesse, Annalen der Chemie 309 (1899), 35.

[2]) Gilson, Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie XIV (1905), 492.

[3]) l. c. 503.

[4]) Oesterle, Arch. d. Pharm. 243 (1905), 438.

mehr die Chrysarobin-Chrysophansäure von einem anderen methoxylhaltigen Körper begleitet werden. Aus den Methylierungsprodukten der Chrysophansäure konnte tatsächlich eine, in heißen Alkalien unlösliche Substanz isoliert werden, welche mit Chrysophansäuredimethyläther nicht identisch war. Da aber diese Verbindung nur in sehr geringer Menge erhalten wurde, konnte eine eingehendere Untersuchung nicht ausgeführt werden. Die Prüfung nach Zeisel ergab Werte, welche auf das Vorhandensein von drei Methoxylgruppen hinwiesen.

Einen neuen Begleiter der Chrysophansäure hat Hesse[1]) vor kurzem in der Rhapontikwurzel aufgefunden. Diese, von Hesse als Chrysaron bezeichnete Substanz krystallisiert in schönen, goldglänzenden Blättchen, welche bei 165° schmelzen. Da durch Jodwasserstoffsäure stets Jodmethyl erhalten wurde, nimmt Hesse an, daß die Verbindung von einer kleinen Menge des Methyläthers begleitet sei, und daß „die völlig ätherfreie Substanz einen etwas höheren Schmelzpunkt als 165° haben dürfte". Der Mitteilung Hesse's muß entnommen werden, daß das Chrysaron eine, in blaßgelben, mikroskopisch kleinen Blättchen oder kurzen Prismen krystallisierende Triacetylverbindung liefert, welche denselben Schmelzpunkt wie die freie Verbindung besitzt. Auch dieses Acetat zeigt einen Gehalt an Methoxyl.

Nach Hesse gleicht das Chrysaron in seinem Verhalten gegen verschiedene Reagentien der Chrysophansäure, nur ist es anscheinend etwas leichter löslich. Von dem Emodin, Rhabarberon (Iso-Emodin) und Aloë-Emodin unterscheidet es sich besonders durch seine Unlöslichkeit in Natrium-Monokarbonat.

Hesse glaubt, daß der Aether des Chrysarons, den er aber nicht isoliert hat, vielleicht das von Gilson erhaltene Rheochrysidin sei. Er schreibt ferner[2]):

„Oesterle fand, daß die aus dem Chrysarobin erhaltene Chrysophansäure von einer Substanz begleitet wurde, welche bei der Behandlung mit Dimethylsulfat einen Trimethyläther bildete. Da nun aber das Chrysarobin anscheinend immer Chrysaranthranol enthält, so dürfte es sich in jenem Begleitstoff um das Chrysaron handeln."

Wir haben die Untersuchung der Chrysarobin-Chrysophansäure wieder aufgenommen und zunächst gesucht, die früher schon be-

---

[1]) Hesse, Journal f. prakt. Chemie 77 (1908), 341.
[2]) l. c. 348.

obachtete Beimengung aus den Methylierungsprodukten in größerer Menge darzustellen.

Trioxymethylanthrachinontrimethyläther aus den Methylierungsprodukten der Chrysophansäure.

Zu den Untersuchungen wurde Chrysophansäure verwendet, welche von C. A. F. Kahlbaum, Berlin, durch Oxydation von Chrysarobin in alkalischer Lösung dargestellt worden war. Die qualitative Prüfung ergab einen ziemlich hohen Gehalt an Methoxyl. Der Schmelzpunkt des Produktes lag bei 175°.

Die Methylierung wurde mit Dimethylsulfat in der von dem einen von uns beschriebenen Weise vorgenommen. Durch Auskochen mit Alkali wurden aus dem Methylierungsprodukt unveränderte Chrysophansäure und Chrysophansäure-Monomethyläther entfernt. Der in heißen Alkalien unlösliche Rückstand besteht aus einem Gemisch von Chrysophansäure-Dimethyläther und dem Methyläther der die Chrysophansäure begleitenden Substanz. Die Trennung der beiden Körper erfolgt am besten durch fraktionierte Krystallisation aus einem Gemisch von 70 Teilen 96%igem Alkohol und 30 Teilen Wasser. Beim Erkalten der Lösung bleibt der Chrysophansäure-Dimethyläther zum größten Teil gelöst, während der begleitende Methyläther sich in hellgelben, langen, biegsamen, verfilzten Nadeln ausscheidet. Aus 98%igem Alkohol krystallisiert diese Verbindung in matt orangefarbigen, derben Säulen. Der Schmelzpunkt, der früher zu 224° bestimmt wurde, konnte durch sehr oft wiederholtes Umkrystallisieren auf 226—227° gebracht werden.

Die Analyse der bei 120° getrockneten Verbindung ergab

aus 0,2820 g Substanz 0,7151 g CO_2 und 0,1302 g H_2O
aus 0,2406 g Substanz 0,6116 g CO_2 und 0,1135 g H_2O
aus 0,1544 g Substanz 0,3908 g CO_2 und 0,0714 g H_2O

	Gefunden:			Berechnet für $C_{14}H_4O_2CH_3(OCH_3)_3$
C	69,15	69,32	69,02	69,19%
H	5,16	5,27	5,17	5,18%

Die Methoxylbestimmung wurde nach Zeisel, unter Zusatz von Essigsäureanhydrid ausgeführt.

Aus 0,2038 g Substanz wurden erhalten 0,4703 g AgJ,
aus 0,2569 g Substanz wurden erhalten 0,5843 g AgJ.

	Gefunden:		Berechnet für $C_{14}H_4O_2CH_3(OCH_3)_3$:
OCH_3	30,46	30,02	29,82%

Die Zahlen der Analyse bestätigen die Vermutung, daß die Verbindung als Trimethyläther eines Trioxymethylanthrachinons anzusprechen ist.

Um dieses selbst darzustellen, wurde versucht den in Benzol gelösten Aether durch 3½ stündiges Erhitzen mit der dreifachen Menge Aluminiumchlorid zu verseifen. Das Reaktionsprodukt wurde durch Destillation von Benzol befreit, der Rückstand mit verdünnter Salzsäure behandelt und nach dem Auswaschen in 1% iger Kalilauge gelöst. Aus der tief rot gefärbten Lösung konnte durch Einleiten von Kohlensäure nahezu alles ausgefällt werden, so daß die Lauge nur noch schwach rötlichgelb gefärbt blieb. Der gewaschene und getrocknete Niederschlag wurde wiederholt aus Benzol und Chloroform umkrystallisiert. Dadurch wurden flache Nadeln und gestreckte Blättchen erhalten, welche bei 205—207° schmolzen. Die Verbindung war in Sodalösung unlöslich, es mußte daher angenommen werden, daß die Verseifung noch nicht zu Ende geführt sei. Wie sich später erwies, liegt in der Verbindung ein Monomethyläther vor.

Zu einem etwas besseren Resultate führte der Versuch den Aether durch halbstündiges Erhitzen mit Aluminiumchlorid auf 115° zu verseifen. Die Trennung der verschiedenen Produkte erfolgte durch heiße Kalilauge, in welcher der unveränderte Aether unlöslich ist. Aus der alkalischen Lösung fällt Kohlensäure die nicht vollständig entmethylierten Verbindungen aus, während in der karbonathaltigen Flüssigkeit das entmethylierte Produkt gelöst bleibt und erst auf Zusatz von Mineralsäure ausgeschieden wird.

Auch auf diesem Wege läßt der Verlauf der Verseifung zu wünschen übrig, dagegen erfolgt die Entmethylierung fast quantitativ durch Schwefelsäure. Der Aether wurde mit konzentrierter Schwefelsäure ½ Stunde auf 160° erhitzt und die tief rotbraun gefärbte Lösung nach dem Erkalten auf Eis gegossen. Die ausgeschiedene, braunrote, in Soda völlig lösliche Masse wurde nach dem Waschen und Trocknen zuerst aus Pyridin und hierauf mehrmals aus Alkohol krystallisiert. Die Verbindung bildet gelbrote Nadeln, welche bei 256—257° schmelzen. Durch Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure konnte kein Methoxyl nachgewiesen werden.

Analyse:

0,1198 g Substanz gaben 0,2934 g CO_2 und 0,0410 g H_2O.

Gefunden:	Berechnet für $C_{15}H_7O_2(OH)_3$:
C 66,79	66,64%
H 3,82	3,74%

Der Schmelzpunkt dieses Trioxymethylanthrachinons stimmt mit demjenigen des Frangula-(Rheum-)Emodins überein und auch die Trimethylverbindung weicht in ihrem Schmelzpunkt von demjenigen kaum ab, welcher von Oesterle und Tisza[1]) für Frangula-Emodin-Trimethyläther (225°) gefunden worden ist. Durch Bestimmung der Schmelzpunkte von Gemischen, sowohl der freien Verbindungen als auch der Trimethyläther, konnte die Identität dieser Körper festgestellt werden. Zur weiteren Identifizierung wurde auch noch das Acetat des, durch Verseifung des Trimethyläthers gewonnenen, Trioxymethylanthrachinons dargestellt. Die Acetylierung erfolgte in der üblichen Weise mit Natriumacetat und Essigsäureanhydrid; das Acetat wurde zuerst aus Essigäther und dann aus Alkohol krystallisiert. Es bildet hellgelbe, in heißem Alkohol ziemlich schwer lösliche Nadeln, welche bei 197—198° schmelzen.

Analyse:

0,1783 g Substanz gaben 0,4176 g CO_2 und 0,0655 g H_2O.

Gefunden:	Berechnet für $C_{15}H_7O_2(OOC.CH_3)_3$:
C 63,87	63,60%
H 4,11	4,08%

Zum Vergleich wurde das Acetat des Frangula-Emodins dargestellt und ebenfalls in hellgelben, bei 197—198° schmelzenden Nadeln erhalten. Eine Mischung der beiden Acetate schmilzt bei derselben Temperatur. Es darf daher wohl als sicher angenommen werden, daß die in Form des Trimethyläthers aus der Chrysophansäure isolierte Verbindung durch Verseifung Frangula-Emodin liefert.

Dieses Ergebnis führt zu dem Schlusse, daß der methoxylhaltige Begleiter der Chrysophansäure ein Emodinmethyläther sein muß. Es ist uns gelungen diesen Aether aus der Chrysophansäure zu isolieren. (Fortsetzung folgt.)

---

[1]) Arch. d. Pharm. 246 (1908), 114.

In dieser Arbeit sind, durch einen unerklärlichen Irrtum, unrichtige Analysen aufgeführt. Die beiden Analysen und die berechneten Werte sind zu streichen. Das Resultat der Arbeit wird dadurch nicht beeinflußt, da die Aether durch die Darstellungsweise und ihr Verhalten gegen Alkali ausreichend charakterisiert sind. Oesterle.

Handelsgesellschaft Deutscher Apotheker

m. b. H.

Berlin NW. 21, Dortmunderstr. 11/12

Cöln — Dresden — München

empfiehlt den Herren Apothekenbesitzern folgende **unter eigener Kontrolle** stehende

Medizinal-Weine und Cognacs:

Ungarwein, Sherry, Portwein, Malaga, Bordeaux-, Rhein- und Moselweine, deutsche und französische Cognacs und Schaumweine.

Außer diesen genannten können sämtliche anderen Weine und Spirituosen von der **Handelsgesellschaft** bezogen werden, man verlange ausführliche Preisliste.

Die Lieferung erfolgt für Groß-Berlin frei Haus, nach außerhalb frei Bahnhof Berlin.

Den Mitgliedern der Handelsgesellschaft werden alle gefl. Weineinkäufe bei der Gewinnverteilung in Anrechnung gebracht, weshalb wir bitten, auch den Bedarf in Weinen für den Privatgebrauch bei der Handelsgesellschaft zu decken.

ICHTHYOL.

Der Erfolg des von uns hergestellten speziellen Schwefelpräparats hat viele sogenannte Ersatzmittel hervorgerufen, welche **nicht identisch mit unserem Präparat sind** und welche obendrein unter sich verschieden sind, wofür wir in jedem einzelnen Falle den Beweis antreten können. Da diese angeblichen Ersatzpräparate anscheinend unter Mißbrauch unserer Marken **„Ichthyol"** und **„Sulfo-ichthyolicum"** auch manchmal fälschlicherweise mit

Ichthyol

oder

Ammonium sulfo-ichthyolicum

gekennzeichnet werden, trotzdem unter dieser Kennzeichnung nur unser spezielles Erzeugnis, welches einzig und allein allen klinischen Versuchen zugrunde gelegen hat, verstanden wird, so bitten wir um gütige Mitteilung zwecks gerichtlicher Verfolgung, wenn irgendwo tatsächlich solche Unterschiebungen stattfinden.

Ichthyol-Gesellschaft
Cordes, Hermanni & Co.
HAMBURG.

Thyresol

Neues Balsamicum für die
interne Gonorrhoetherapie
frei von Nebenwirkungen

Thyresol-Tabletten
à 0,3 g No. XXX.

Thyresol-Perlen
à 0,3 g No. XXX.

Thyresol-Tropfflacon
Originalpackungen à 2,— Mk.

Coryfin

Neues Mentholderivat mit lang-andauernder Mentholwirkung.
(Ersatz für Migränestift Mentholin-Schnupfpulver etc.)

Pinselflacons
à 0,85 und 1,50 Mk.

Coryfin-Bonbons
in Schachteln à 1,50 Mk.

Theobromin pur.

Phenacetin

Piperazin

Salicylsäure

FARBENFABRIKEN BAYER vorm. FRIEDR. BAYER & Co. ELBERFELD

Theobromin.-Natr. salicylic.

Sulfonal

Salol

Salicyl. Natron

Marke *„Bayer"* bekannt durch grösste Reinheit und hervorragend schönes Aussehen.
Acid.-salicylic. voluminos., bes. geeignet für Handverkauf.

Creosotal-Bayer | Duotal-Bayer

Novaspirin
Diaspirin

Besonders wirksam bei
Influenza.
Werden auch von empfindlichen Patienten tadellos vertragen
Dos.: 1 g mehrmals täglich.

Flüssige Somatose

Roborans und Laktagogum

herb* — *süss

Originalflasche 2,50 Mk.

Prof. Dr. Soxhlet's

Nährmittel

für Säuglinge als Dauernahrung in den Fällen, in denen die natürliche Ernährung nicht durchführbar ist, sowie für ältere Kinder und Erwachsene während und nach zehrenden Krankheiten.

Nährzucker und verbesserte **Liebigsuppe** in Pulverform in Dosen von ½ kg Inhalt zu M. 1,50.
Nährzucker-Kakao in Dosen von ½ kg Inhalt zu M. 1,80.
Eisen-Nährzucker mit 0,7% ferrum glycerin-phosphoric. die Dose von ½ kg Inhalt M. 1,80. **Eisen-Nährzucker-Kakao** mit 10% ferrum oxydat. saccharat. sol. Ph. IV. die Dose von ½ kg Inhalt M. 2,—.
Leicht verdauliche **Eisenpräparate** klinisch bewährt bei Atrophie und Anämie.
Den H. H. Aerzten Literatur und Proben kosten- und spesenfrei.
Nährmittelfabrik München. G. m. b. H. in Pasing bei München.

Börsenbuchdruckerei Denter & Nicolas, Berlin C., Neue Friedrichstraße 43.

ARCHIV

DER

PHARMAZIE

herausgegeben

vom

Deutschen Apotheker-Verein

unter Redaktion von

E. Schmidt und **H. Beckurts.**

Band 248. Heft 7.

BERLIN.
Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins.
1910.

Ausgegeben den 15. Oktober 1910.

INHALT.

Seite

O. A. Oesterle und **U. Johann**, Ueber die sogenannte Methylchrysophansäure (Schluß) 481

Dieselben, Zur Kenntnis der Chrysophansäure 492

Th. Ekecrantz und **E. Lundström**, Zur Kenntnis des Wachsöles 500

O. Tunmann und **R. Jenzer**, Zur Anatomie der Blüten von Pilocarpus pennatifolius Lem. und Erythroxylon Coca Lam. . 514

K. Feist und **W. Auernhammer**, Ueber Eisenseifen 520

K. Feist und **M. Hochstätter**, Ueber Liquor Aluminii acetici . . 525

L. Rosenthaler, Titrimetrische Bestimmung der Blausäure besonders in und neben Benzaldehydcyanhydrin 529

Derselbe, Die Spaltung des Amygdalins unter dem Einfluß von Emulsin 534

M. G. J. M. Kerbosch, Bildung und Verbreitung einiger Alkaloide in Papaver somniferum L. 536

Eingegangene Beiträge.

E. Schmidt, Ueber das Kreatinin.

G. Kunze, Ueber Methylkreatinine.

C. Henzerling, Ueber das Aethylkreatinin.

L. van Itallie und **M. Kerbosch**, Beiträge zur Zusammensetzung des Opiums.

Dieselben, Die Opiumzucht im Norden Chinas.

(Geschlossen den 6. X. 1910.)

Diese Zeitschrift erscheint in zwanglosen Heften (in der Regel monatlich einmal) in einem jährlichen Umfange von 40 bis 50 Bogen. Ladenpreis für den Jahrgang Mk. 12,—.

Alle Beiträge für das „Archiv" sind an die

Archiv-Redaktion

Herrn Geh. Reg.-Rat Professor Dr. *E. Schmidt* in Marburg (Hessen) oder Herrn Geh. Med.-Rat Professor Dr. *H. Beckurts* in Braunschweig, alle die Anzeigen u. s. w., überhaupt die Archiv-Verwaltung und den Wohnungswechsel betreffenden Mitteilungen an den

Deutschen Apotheker-Verein

Berlin NW 87, Levetzowstr. 16b

einzusenden.

Anzeigen.

1/1 Seite zum Preise von M 50.—; 1/2 Seite zum Preise von M 30.—; 1/4 Seite zum Preise von M 20.—; 1/8 Seite zum Preise von M 10.—. Die Grundschrift ist Petit. Beilage-Gebühr für das Tausend der Auflage — 5100 — M 10.—. Für Beilagen, welche nicht dem Format des „Archiv" entsprechen, bleibt besondere Vereinbarung vorbehalten.

LIBRARY
NEW YOR
BOTANIC
GARDEN

Emodinmethyläther aus käuflicher Chrysophansäure.

Die Beobachtung von Tschirch und Eijken[1]), daß durch häufiges Umkrystallisieren der Methoxylgehalt der Chrysophansäure fällt, legte den Gedanken nahe, die vermutete Verbindung in den bei den Krystallisationen abfallenden Laugen zu suchen. Dieser Weg, wie auch Versuche mit verschiedenen Lösungs- oder Fällungsmitteln führten nicht zum Ziele. Erfolgreicher erwies sich die Verarbeitung des Acetates der käuflichen Chrysophansäure, aber auch da war die Trennung mit erheblichen Schwierigkeiten verknüpft.

Käufliche Chrysophansäure wurde in Portionen von 10 g durch ¼ stündiges Erhitzen mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat acetyliert. Wird das getrocknete, rohe Acetat nur kurze Zeit, etwa 5 Minuten, mit Alkohol auf 50—55° erwärmt, so nimmt der Alkohol die Hauptmenge der Verunreinigungen und gleichzeitig eine nicht unbeträchtliche Menge des gesuchten Aether-Acetates auf, das beim Erkalten, allerdings stark mit Chrysophansäureacetat verunreinigt, auskrystallisiert. Die beiden Verbindungen lassen sich schon mit der Lupe leicht voneinander unterscheiden. Während Chrysophansäureacetat in kleinen Blättchen oder wetzsteinförmigen, oft zu Drusen vereinigten Gebilden krystallisiert, bildet die Acetylverbindung des begleitenden Körpers haarförmige, pinselartig gruppierte Krystalle. Hie und da wurden auch derbere Nadeln beobachtet, die aber beim Umkrystallisieren in die feinen Formen überzugehen scheinen.

Nach dem ersten Alkoholauszuge wurde das Acetat noch so oft mit Alkohol, unter Umschütteln, bei 60° extrahiert, als aus den Auszügen sich beim Erkalten noch haarförmige Krystalle ausschieden. Bei diesen Extraktionen, wie auch bei der späteren Verarbeitung war es auffallend, in welchem Maße die Löslichkeit der beiden Acetylverbindungen durch das gegenseitige Mengenverhältnis beeinflußt wurde. Die einzelnen Krystallausscheidungen wurden daher jeweilen mikroskopisch untersucht und je nach der Zusammensetzung für sich verarbeitet. Erschwerend für die Trennung ist auch, daß bei den Krystallisationen bald die eine, bald die andere Verbindung sich zuerst ausscheidet. Die Krystallisation mußte daher fortwährend überwacht und das Abfiltrieren im richtigen Momente vorgenommen werden. Nicht selten gelang eine annähernde Trennung dadurch, daß die alkoholische Lauge mit den

[1]) Festschrift Hofrat Prof. Dr. Vogl, S. 101.

feinen, haarförmigen Krystallen von den derberen und spezifisch schwereren Chrysophansäureacetat-Krystallen abgegossen werden konnte. Es wurde auch versucht das Krystallgemisch in Chloroform zu lösen und die eine oder andere Verbindung durch Zusatz von Petroläther aus der Lösung auszuscheiden. In der Regel schied sich dadurch das Aetheracetat zuerst aus, doch hatte diese Trennung nur Erfolg, wenn dasselbe in überwiegender Menge vorhanden war. Große Schwierigkeiten bereitet es, sowohl aus dem Aetheracetat die letzten Spuren Acetyl-Chrysophansäure, als auch aus der Acetyl-Chrysophansäure die letzten Mengen des Aether-Acetates zu entfernen. Ersteres gelang durch unzählige, mit dem Mikroskop kontrollierte Krystallisationen, letzteres konnte bis jetzt nicht vollkommen durchgeführt werden. Wird das fast reine Chrysophansäureacetat mit Essigäther behandelt, so kann demselben noch etwas Aetheracetat, gemischt mit Chrysophansäureaceat, entzogen werden. Eine vollständige Trennung wurde aber nicht erzielt. Die aus diesem Acetate durch Verseifen dargestellte Chrysophansäure zeigte bei der Prüfung mit Jodwasserstoffsäure immer noch einen, wenn auch sehr geringen Gehalt an Methoxyl. Bemerkenswert ist die Beobachtung, daß sich Chrysophansäureacetat, dargestellt aus vollkommen methoxylfreier Chrysophansäure, in kaltem Essigäther nicht oder nur sehr schwer löst; setzt man aber etwas Aether-Acetat zu, so erfolgt die Lösung sehr leicht.

Die ersten alkoholischen, bei der Extraktion des rohen Chrysophansäureacetates abfallenden Laugen, lassen beim Abdestillieren eine harzartige Masse zurück, welche noch Aether-Acetat und Acetylchrysophansäure einschließt. Wird die harzartige Substanz in Benzol gelöst und die Lösung vorsichtig mit Petroläther versetzt, so fallen die Acetate aus.

Das von Acetylchrysophansäure befreite Aether-Acetat schmilzt zuerst bei 160—170°. Durch sehr oft wiederholtes Umkrystallisieren, unter Zuhilfenahme von Blutkohle, gelingt es den Schmelzpunkt auf 181—183° zu bringen. Der Schmelzpunkt steigt noch höher, wenn das Acetat verseift, das Verseifungsprodukt mehrmals umkrystallisiert und hierauf wieder acetyliert wird. Das Acetat schmilzt alsdann bei 190—191,5°.

Die Verseifung des Acetates erfolgt durch längeres Erhitzen mit wässeriger Kalilauge. Aus der tief rot gefärbten Lösung wird das Verseifungsprodukt durch Zusatz von Säure ausgeschieden. Die Verbindung krystallisiert aus Chloroform in rot-orange gefärbten Nadeln, welche bei 203—204° schmelzen. Oftmaliges Umkrystallisieren brachte den Schmelzpunkt auf 206—207°.

Analyse:

0,1720 g Substanz lieferten 0,4262 g CO_2 und 0,0668 g H_2O.
0,1782 g Substanz lieferten 0,4417 g CO_2 und 0,0680 g H_2O.

	Gefunden:		Berechnet für $C_{16}H_{12}O_5$:
C	67,57	67,60	67,57%
H	4,34	4,27	4,26%

Die Methoxylbestimmung nach Zeisel ergab

aus 0,3244 g Substanz 0,2720 g AgJ.
aus 0,2138 g Substanz 0,1758 g AgJ.

	Gefunden:		Berechnet für $C_{14}H_4O_2CH_3(OH)_2OCH_3$:
OCH_3	11,06	10,85	10,92%

Die Substanz ist somit als Monomethyläther eines Trioxymethylanthrachinons zu betrachten. Sie ist, es geht dies aus der Untersuchung des Trimethyläthers hervor, der Monomethyläther des Frangula-(Rheum-)Emodins.

Bei der partiellen Entmethylierung des Trimethyläthers wurde, wie durch die Krystallform, Löslichkeitsverhältnisse und den Schmelzpunkt festgestellt werden konnte, derselbe Monomethyläther erhalten.

Um vollständig sicher zu sein, daß in der Substanz wirklich ein Emodinmethyläther vorliegt, wurde versucht dieselbe Verbindung durch Entmethylierung des Frangula-Emodintrimethyläthers darzustellen. Die partielle Entmethylierung erfolgte durch $^3/_4$ stündiges Erhitzen auf 115° mit der gleichen Gewichtsmenge trockenem Aluminiumchlorid. Das Reaktionsprodukt wurde mit Eis und hierauf mit Salzsäure versetzt. Aus dem ausgewaschenen Niederschlage werden die teilweise und die vollständig entmethylierten Anteile durch heiße 1% ige Kalilauge ausgezogen, während der unveränderte Trimethyläther ungelöst zurückbleibt. Durch Zusatz von Mineralsäure wurde aus der heißen alkalischen Lösung das Gemisch von entmethylierter Verbindung, Di- und Monomethyläther ausgeschieden. Die weitere Trennung geschah durch Behandlung mit kalter Sodalösung, welche dem Gemisch das freie Emodin entzieht. Die Trennung der zurückbleibenden Di- und Monomethyläther wurde durch Extraktion mit kalter 1% iger Kalilauge, in der sich der Monomethyläther löst, erzielt[1]). Da die Substanzmenge nur gering war, konnte die Reinigung nicht

[1]) Die ungelöst bleibende Verbindung, die zweifellos als Dimethyläther angesprochen werden muß, schmilzt bei 198,5—199°. Dieselbe Verbindung wurde auch bei der partiellen Verseifung des der methylierten Chrysophansäure beigemengten Trimethyläthers erhalten.

sehr weit getrieben werden, doch wurde schon nach wenigen Krystallisationen der Schmelzpunkt bei 204—205° gefunden. Dieser Schmelzpunkt stimmt mit demjenigen des Aethers, welcher die Chrysophansäure begleitet, gut überein und auch die Krystallform läßt auf die Identität der beiden Verbindungen schließen. Zur besseren Uebersicht möge eine Zusammenstellung auch der anderen im Laufe der Untersuchung verglichenen Schmelzpunkte folgen:

Begleit-Substanz der Chrysophansäure 206—207°	Frangula-Emodinmonomethyläther: 204—205°
Trimethyläther: 226—227°	Emodintrimethyläther: 225°
entmethylierte Verbindung: 256—257°	Emodin: 256—257°
Acetat derselben: 197—198°	Emodinacetat: 197—198°

Die Uebereinstimmung der einzelnen Verbindungen wurde durch die Bestimmung des Schmelzpunktes von Mischproben bestätigt. Der methoxylhaltige Begleiter der Chrysarobin-Chrysophansäure darf demnach mit Sicherheit als Emodinmonomethyläther bezeichnet werden.

Der Aether ist in kalter Natron- oder Kalikarbonatlösung unlöslich, beim Erhitzen löst er sich teilweise, scheidet sich aber beim Erkalten wieder aus. Aehnlich verhält er sich gegen Ammoniak. Verdünnte Kali- oder Natronlauge löst mit intensiv roter Farbe, mit stärkeren Laugen bildet sich gleichzeitig eine fein flockige dunkelblaue Trübung. In konzentrierten Laugen ist die Verbindung schwer löslich. Sie ist ferner in der Kälte nahezu unlöslich in Alkohol, Methylalkohol, Aceton und Aether, schwer löslich in kaltem, leichter in heißem Essigäther und Eisessig; die Lösungen besitzen gelbe bis rötlichgelbe Farbe. In Chloroform, Benzol, Toluol und Pyridin löst sich der Aether, namentlich beim Erwärmen leicht. In einer erkalteten Chloroformlösung bewirkt der Zusatz von Alkohol die teilweise Ausscheidung der Verbindung in Form von Nadeln. Aus Benzollösung werden beim langsamen Verdunsten zum Teil Blättchen, zum Teil flache Nadeln erhalten, beide Formen besitzen denselben Schmelzpunkt.

Diacetylemodinmonomethyläther wird erhalten durch kurzes Erhitzen des Aethers mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat. Das Acetat bildet haarfeine, hell grünlichgelbe

Nadeln, deren anfänglicher Schmelzpunkt von 183° durch wiederholtes Umkrystallisieren auf 190—191,5° gehoben werden konnte.

Die Analyse des bei 120° getrockneten Acetates ergab:

aus 0,1531 g Substanz 0,3659 g CO_2 und 0,0600 g H_2O,
aus 0,2300 g Substanz 0,5509 g CO_2 und 0,0928 g H_2O,
aus 0,1616 g Substanz 0,3860 g CO_2 und 0,0635 g H_2O.

	Gefunden:			Berechnet für $C_{14}H_4O_2CH_3(OCH_3)(OOC.CH_3)_2$:
C	65,17	65,32	65,14	65,18%
H	4,38	4,51	4,39	4,39%

Die Diacetylverbindung ist leicht löslich in Chloroform und Aceton, sehr schwer löslich in der Kälte, leichter beim Erhitzen in Alkohol, Methylalkohol, Essigäther, Benzol, Toluol und Xylol. In Aether und in Petroläther ist die Verbindung fast ganz unlöslich. In der Kälte wirkt Ammoniak oder Kalilauge nicht ein, beim Erhitzen tritt allmähliche Verseifung ein.

Propionyl-Emodinmonomethyläther. Emodinmonomethyläther wurde mit Propionsäureanhydrid, nach Zusatz von zwei Tropfen konzentrierter Schwefelsäure während einer Stunde am Rückflußkühler erhitzt und das Reaktionsprodukt in Wasser gegossen. Das ausgeschiedene Propionat wurde zuerst aus Aether und hierauf aus Alkohol krystallisiert; es bildet zarte, gelbliche Nadeln vom Schmelzpunkt 162—164°.

Die Analyse ergab:

aus 0,1681 g Substanz 0,4125 g CO_2 und 0,0773 g H_2O.

	Gefunden:	Berechnet für $C_{14}H_4O_2(CH_3)(OCH_3)(O.OC.C_2H_5)_2$:
C	66,92	66,63%
H	5,14	5,10%

Das Propionat ist ziemlich schwer löslich in Aether und Petroläther, schwer löslich in kaltem, leichter in siedendem Essigäther, Alkohol und Methylalkohol. In Chloroform, Aceton, Essigsäure, Benzol, Xylol und Toluol löst es sich leicht. Durch Natriumkarbonatlösung wird es nicht gelöst, dagegen unter Verseifung, durch Ammoniak und Kalilauge.

In der Einleitung wurde die Vermutung Hesse's erwähnt, daß der als Methylderivat aus der Chrysophansäure isolierte Begleitstoff mit dem „Chrysaron" der Rhapontikwurzel identisch sein könnte. Da Hesse eine reine Substanz nicht in Händen hatte — er sagt ausdrücklich, daß „die völlig ätherfreie Substanz einen etwas höheren Schmelzpunkt als 165° haben dürfte" — sind Vergleiche der beiden Substanzen nicht möglich. Wenn es sich auch in dem Chrysaron, den Analysenzahlen nach, um ein Trioxymethyl-

anthrachinon handeln kann, so wäre eine Identifizierung mit Emodin vorläufig noch zu gewagt.

Dadurch, daß als Begleiter der Chrysarobin-Chrysophansäure Emodinmonomethyläther aufgefunden wurde und der Methoxylgehalt auf diesen Aether und nicht, wie man seit Jahren glaubte, auf eine Methylchrysophansäure zurückzuführen ist, wird eine neue Untersuchung des Chrysarobins notwendig. Die Existenz des Hesse'schen Methylchrysarobins[1]) und des von Jowett und Potter[2]) aus Chrysarobin dargestellten Dichrysarobinmethyläthers erscheint nunmehr fraglich. Wahrscheinlich enthält das Chrysarobin den Emodinmonomethyläther in irgend einer Reduktionsstufe, und es ist nicht ausgeschlossen, daß eine derartige Verbindung in dem von Jowett und Potter beschriebenen Aether vorliegt. Wir beabsichtigen mit Rücksicht auf diese Fragen eine Untersuchung des Chrysarobins vorzunehmen.

Nach Gilson ist der methoxylhaltige Begleiter der Rhabarberchrysophansäure im Rheochrysidin zu suchen. Dieser Körper, der, wie Gilson ganz besonders hervorhebt, außerordentlich schwer von der Chrysophansäure zu trennen ist, schmilzt bei 206 bis 207°. Die Analyse ergab im Mittel C 67,54, H 4,34 und OCH_3 10,54%. Das Molekulargewicht wurde zu 281 gefunden. Aus diesen Zahlen leitet Gilson die Formel $C_{15}H_9O_4OCH_3$ ab. Von den Krystallen des Rheochrysidins gibt er, nach Untersuchungen von Stöber, folgende Beschreibung:

„Cristaux monocliniques. $\beta = 93^0\,20'$ (approx.). Paillettes jaunes, très minces, presque rectangulaires, aplaties suivant $\{010\}$; des facettes $\{hko\}$ et $\{okl\}$, brillantes mais fortement bombées, se montrent sur les bords des paillettes. Macles rares suivant $\{100\}$.

Deux clivages: le premier, très facile, suivant une face $\{hol\}$, formant un angle de $55^0\,15'$ avec $\{100\}$; le second, moins facile, suivant $\{100\}$. Les directions d'extinction sur $\{010\}$ sont presque parallèles et perpendiculaires aux clivages faciles; elles forment un angle de $1^0\,30'$ (resp. $88^0\,30'$) avec ce clivage (lumière jaune). Double réfraction très énergique; même les paillettes les plus minces montrent encore plusieurs courbes d'interférence en lumière convergente monochromatique; comme l'épaisseur des paillettes n'est pas rigoureusement uniforme, des courbes d'interférence,

[1]) Annalen der Chemie 309 (1899), 57.

[2]) Transact. of the Chemical Society 1902, 1582.

mais très irrégulières apparaissent aussi en lumière monochromatique parallèle. Fortement pléochroitique dans les sections perpendiculaires à {010}; des lamelles de clivage suivant {hol} sont jaunes citron parallèlement à leur allongement et rouges brun dans une direction perpendiculaire."

Die Analysenwerte und die Eigenschaften des Rheochrysidins entsprechen vollkommen denjenigen des Emodinmonomethyläthers. Da Gilson keine Derivate des Rheochrysidins dargestellt hat, die zum Vergleiche hätten herangezogen werden können, war es wünschenswert, den Emodinmonomethyläther krystallographisch und optisch zu untersuchen. Herr Prof. Dr. Hugi in Bern hatte die Liebenswürdigkeit diese Untersuchung vorzunehmen. Er macht uns folgende Angaben:

Krystalle monoklin. $\beta = 93^0\,59'$. Blättchen nach {010}; andere Ausbildung der Krystalle nach {100} nadelförmig. Zwillinge nach {100}, Endigung infolge der Spaltbarkeit schwalbenschwanzförmig. Spaltbarkeit vollkommen nach {hol}, deutlich nach {100}, Winkel der beiden Spaltbarkeiten $53^0\,58'$. Auslöschungsrichtung auf {010} schwankend zwischen den Grenzwerten $46^0\,42'$ und $56^0\,38'$, Mittelwert $51^0\,26'$. Auf {010} kein Pleochroismus, auf {100} (Nadeln) Längsrichtung zitronengelb, senkrecht dazu rotbraun. Lichtbrechung und Doppelbrechung stark.

Diese Angaben, für die wir Herrn Professor Hugi unseren besten Dank aussprechen und die Uebereinstimmung in den Schmelzpunkten und den chemischen Eigenschaften führen dazu, Rheochrysidin als identisch mit Emodinmonomethyläther zu betrachten.

Die von Rochleder und Heldt[1]) aus der gelben Wandflechte dargestellte Chrysophansäure verhält sich wie Lilienthal[2]) und Hesse[3]) feststellten, verschieden von derjenigen aus Rhabarber und aus Chrysarobin. Sie wird deshalb von den Lichenologen meist als „Flechtenchrysophansäure" unterschieden[4]). Fast jeder, der sich mit der Untersuchung dieser Verbindung beschäftigte, führte einen neuen Namen ein[5]). Herberger nannte

[1]) Annalen der Chemie 48 (1843), 12.

[2]) Ein Beitrag zur Chemie des Farbstoffes der gemeinen Wandflechte. Inaug.-Dissert., Jurjew 1893.

[3]) Annalen der Chemie 284 (1895), 194.

[4]) Zopf, Annalen der Chemie 297 (1897), 290.

[5]) Vergl. Zopf, Die Flechtenstoffe, Jena 1907, S. 304.

sie Parmelgelb, Thomson Parietin, Paternò Physciasäure und Hesse, der sich wohl am eingehendsten mit der Untersuchung dieser Substanz befaßte, Physcion. Ob auch unter dem Chrysophyscin Lilienthal's derselbe Stoff zu verstehen ist, möge dahingestellt bleiben. Hesse schreibt darüber[1]):

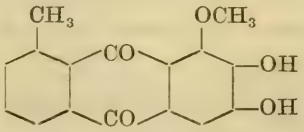
„Lilienthal gibt den Schmelzpunkt des fraglichen Körpers zu 190° (unkorr.) an, während derselbe von mir zu 207° gefunden wurde. Außerdem fand Lilienthal diesen Farbkörper methoxylfrei, während er in Wirklichkeit nahezu 11% Methoxyl enthält, dessen Nachweis und Bestimmung mit keinerlei Schwierigkeit verbunden ist. Daraus könnte man folgern, daß Lilienthal's Chrysophyscin überhaupt verschieden vom Physcion, vielleicht Protophyscion, wäre. Indes stimmen zu letzterem weder die von Lilienthal gefundenen Analysenwerte, noch die beobachteten Eigenschaften. Auch habe ich den betreffenden Farbkörper noch nie methoxylfrei gefunden, so daß ich glaube, daß die von Lilienthal gemachten abweichenden Angaben nur auf mangelhafter Untersuchung des Gegenstandes beruhen."

Die Uebereinstimmung des Physcions mit dem Rheochrysidin sowohl in den Schmelzpunkten als auch in den Analysenwerten ist schon Gilson aufgefallen. Da er aber für das mittels Jodwasserstoffsäure aus Rheochrysidin erhaltene Reduktionsprodukt nicht denselben Schmelzpunkt fand, den Hesse für das Protophyscion angibt, hielt er die beiden Substanzen nicht für identisch.

Den Schmelzpunkt des Physcions bestimmten Paternò zu 204°, Zopf zu 202—203° und Hesse zu 207°. Bei der Analyse fand Hesse[2]) folgende Zahlen:

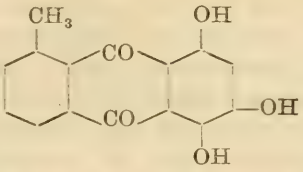
C	67,37	67,42%	—
H	4,27	4,10%	—
OCH_3	—	—	10,24%

Aus diesen Werten leitete er die Formel $C_{15}H_9O_4(OCH_3)$ ab. Weitere Untersuchungen führten ihn dazu, das Physcion als Methoxydioxymethylanthrachinon zu betrachten und ihm folgende Struktur zu erteilen[3]):



[1]) Journ. f. prakt. Chem. 73 (1906), 151.
[2]) Annalen der Chemie 284 (1895), 180.
[3]) Journ. f. prakt. Chem. 57 (1898), 439.

Der entmethylierten Verbindung schreibt Hesse an anderer Stelle[1]) die Konstitution



zu. Neuerdings leitet er aber die Verbindung nicht vom α- sondern vom β-Methylanthracen ab[2]).

Nach Hesse liefert Physcion ein in grünlichgelben Nadeln krystallisierendes Acetat, dessen Schmelzpunkt bei 183° liegt. Da auch das Diacetat des Emodinmonomethyläthers anfänglich diesen Schmelzpunkt zeigt, schien es, namentlich wenn man die Uebereinstimmung in den Schmelzpunkten der freien Verbindungen mit in Betracht zieht, nicht ausgeschlossen, daß das Physcion mit dem Emodinmonomethyläther identisch ist. Um weitere Anhaltspunkte zu gewinnen, wurden einige den Hesse'schen Verbindungen entsprechende Derivate des Emodinmonomethyläthers dargestellt.

Dibenzoyl-Emodinmonomethyläther. Der Vorschrift von Hesse gemäß wurde der Emodinäther mit der fünffachen Menge Benzoylchlorid während zwei Stunden zum Kochen erhitzt. Nach der Zersetzung des überschüssigen Chlorids und der Entfernung der Benzoesäure, wurde das Benzoat wiederholt in Chloroform gelöst und durch Zusatz von Alkohol wieder ausgeschieden. Das Benzoat scheidet sich dabei in Form von feinen hellgelben Nadeln aus, die bei 229—231° schmelzen. Es ist unlöslich in Aether und Petroläther und sehr schwer löslich, auch beim Erhitzen, in Aceton und in Alkohol. In Eisessig, Essigäther, Benzol, Xylol und Toluol ist es in der Kälte schwer löslich, dagegen leicht beim Erhitzen. Sehr leicht löst es sich in Chloroform. Durch kurzes Erwärmen mit Sodalösung, Ammoniak und verdünnter Kalilauge wird es nicht zersetzt, die Flüssigkeit färbt sich kaum rot.

Hesse beschreibt Dibenzoyl-Physcion als bräunlich gelbe Nadeln, welche bei 230° schmelzen und sich in heißem Eisessig gut lösen, weniger in kaltem Eisessig und in heißem Alkohol.

Wir haben versucht auch die von Hesse beschriebene Monobenzoylverbindung darzustellen. Durch 6 stündiges Er-

---

[1]) Annalen der Chemie 309 (1899), 72.

[2]) Abderhalden, Biochemisches Handlexikon, Bd. VII, 1. Hälfte, S. 139.

wärmen von Emodinmethyläther mit Benzoylchlorid auf 85° gelangten wir zu einem Benzoat, welches in intensiv gelb gefärbten Nadeln krystallisiert. Die Verbindung schmilzt zwischen 171—179°. Der Grund weshalb ein scharfer Schmelzpunkt nicht gefunden wurde, liegt, wie wir feststellen konnten, in einer Beimengung von unverändertem Emodinmonomethyläther. Nach Hesse bildet Monobenzoyl-Physcion gelbe, bei 171° schmelzende Nadeln.

Einwirkung von Zinkstaub auf Emodinmonomethyläther.

In die kochende Auflösung des Aethers in Eisessig wurde in kleinen Portionen Zinkstaub eingetragen. Die Lösung färbte sich im ersten Momente etwas dunkler, wurde dann immer heller und war schließlich blaßgelb gefärbt. Aus der filtrierten Lösung scheiden sich beim Erkalten gelblich weiße Nadeln ab. Durch Versetzen der Lauge mit heißem Wasser, erfolgt nochmals eine Abscheidung von Krystallen. Nach dem Umkrystallisieren aus Benzol bildet die Verbindung gelblich weiße Nadeln, welche bei 187—188° schmelzen.

Dieses Reduktionsprodukt entspricht dem von Hesse beschriebenen Physcihydron. Er erhielt die Verbindung aus Physcion auf die soeben geschilderte Weise in blaßgelben Nadeln vom Schmelzpunkt 180—182°. Durch Einwirkung von Jodwasserstoffsäure auf Physcihydron stellte Hesse das bei 210° schmelzende, blaßgelbe, körnige Krystalle bildende Protophyscihydron dar. Wir haben das Reduktionsprodukt des Emodinmethyläthers ebenfalls mit Jodwasserstoff behandelt und dabei ein gelbliches Produkt erhalten, dessen Schmelzpunkt nicht genau bestimmt werden konnte, da es sich bei 210° schwärzt, so daß die Beobachtung unmöglich wird.

Der Vergleich der Eigenschaften des Emodinmonomethyläthers mit denjenigen des Physcions und die Uebereinstimmung der Dibenzoate und der Reduktionsprodukte der beiden Verbindungen, macht es in hohem Grade wahrscheinlich, daß das Physcion mit dem Monomethyläther des Frangula-(Rheum-)Emodins identisch ist. Die Vermutung, daß das Physcion Beziehungen zum Emodin besitzen könnte, hat übrigens schon Hesse[1]) geäußert.

---

[1]) Journ. f. prakt. Chem. 73 (1906), 152.

Aether des Emodins sind, wenn man das in zahlreichen Flechten nachgewiesene Physcion nicht berücksichtigt, noch nicht häufig aufgefunden worden.

Perkin und Hummel[1]) stellten aus Ventilago madraspatana einen Emodinmonomethyläther dar, welcher bei der Verseifung ein Trioxymethylanthrachinon vom Schmelzpunkte des Frangula-Emodins liefert. Den Schmelzpunkt des Aethers fanden Perkin und Hummel bei 200°, denjenigen des Diacetates bei 185—186°. Diese Zahlen entsprechen ziemlich gut denjenigen, welche wir für nicht ganz reinen Emodinmonomethyläther und dessen Acetat gefunden haben. Auch die Löslichkeitsverhältnisse und andere Eigenschaften lassen vermuten, daß die beiden Aether identisch sind.

Vor kurzem haben Tutin und Clewer[2]) unter den Bestandteilen von Rumex Ecklonianus einen Emodinmonomethyläther aufgefunden, welcher bei 197° schmilzt und dessen Acetat den Schmelzpunkt 185—186° besitzt. Nach ihren Untersuchungen ist dieser Aether identisch mit demjenigen aus Ventilago madraspatana und auch mit demjenigen, welchen Jowett und Potter[3]) durch Methylieren von Emodin mit Methyljodid erhalten haben.

Fassen wir die Resultate vorliegender Untersuchungen zusammen, so ergibt sich folgendes:

Der methoxylhaltige Begleiter der käuflichen Chrysophansäure aus Chrysarobin ist nicht, wie bis jetzt angenommen wurde, Methylchrysophansäure, sondern Frangula-(Rheum-)Emodin-Monomethyläther, und zwar derselbe Monomethyläther, der auch bei der partiellen Entmethylierung des Frangula-Emodintrimethyläthers erhalten wird. Es muß daraus geschlossen werden, daß Chrysarobin weder das Hesse'sche Methylchrysarobin, noch den von Jowett und Potter beschriebenen Dichrysarobinmethyläther enthalten kann.

Mit dem Emodinmonomethyläther stimmen in der Zusammensetzung und den Eigenschaften überein: der als Rheochrysidin bezeichnete methoxylhaltige Begleiter der Rhabarberchrysophansäure und das Physcion (Flechtenchrysophansäure).

---

[1]) Transact. of the Chemic. Society 65 (1894), 932.
[2]) Transact. of the Chemic. Society 97 (1910), 3.
[3]) Transact. of the Chemic. Society 77 (1903), 1330.

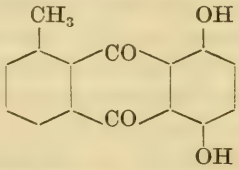
Arbeiten aus dem pharmazeutischen Institut der Universität Bern.

Zur Kenntnis der Chrysophansäure.

Von O. A. Oesterle und U. Johann.

(Eingegangen den 28. VII. 1910.)

Die Zugehörigkeit der Chrysophansäure zu den Anthrachinonderivaten wurde zuerst von Gräbe und Liebermann[1]) ausgesprochen und Liebermann erkannte gemeinschaftlich mit O. Fischer[2]), daß ihr die Struktur eines Dioxymethylanthrachinones zukommt. Hesse[3]) stellte auf Grund dieser Erkenntnis, ohne Beweise zu erbringen folgende Konstitutionsformel auf:



Gegen diese Formel erhob Liebermann[4]) Einwände. Er machte darauf aufmerksam, daß nach der von ihm und v. Kostanecki[5]) aus zahlreichen Fällen gezogenen Regel, die methylhomologen Oxyanthrachinone ihren nicht methylierten Grundsubstanzen in hohem Maße ähnlich sind. Da nach der Hesseschen Formulierung die Chrysophansäure ein methylhomologes Chinizarin wäre, so sollte sie — z. B. in der Lösungsfarbe in Alkali — Aehnlichkeit mit Chinizarin zeigen. Chrysophansäure läßt aber gar keine Aehnlichkeiten mit Chinizarin erkennen, die von Hesse aufgestellte Formel entbehrt daher der Wahrscheinlichkeit.

Gleichwohl traten Jowett und Potter[6]) für die Formel von Hesse ein. Sie machten namentlich geltend, daß sich die Chrysophansäure der Methylierung entzieht und daher beide Hydroxylgruppen in der α-Stellung enthalten muß. Aus der Tatsache, daß die Chrysophansäure bei der Einwirkung von schmelzendem Kali oder bei der Oxydation mit Permanganat keine Derivate

[1]) Ann. d. Chem. 183 (1876), 146.
[2]) Ber. d. d. chem. Ges. 8 (1875), 1102.
[3]) Ann. d. Chem. 309 (1899), 72.
[4]) Ann. d. Chem. 310 (1900) 364.
[5]) Ber. d. d. chem. Ges. 19 (1886), 2329.
[6]) Transact. of the Chemic. Soc. 1903, 1328.

der Benzoesäure, sondern nur Oxalsäure liefert, zogen sie den Schluß, daß beide Hydroxylgruppen in demselben Kerne stehen müssen. Der Methylgruppe weisen sie ebenfalls eine α-Stellung zu und lassen dabei außer acht, daß aus der Chrysophansäure bei der Destillation mit Zinkstaub ein Kohlenwasserstoff entsteht, welcher nicht nur nach den Untersuchungen von Liebermann[1]), sondern auch nach ihren eigenen[2]) mit größter Wahrscheinlichkeit als β-Methylanthracen aufzufassen ist.

Nach Liebermann und Giesel[3]) zeigt die Chrysophansäure Eigenschaften, nach denen sie am ehesten als homologes Chrysazin betrachtet werden kann. In diesem Falle müßten für die Hydroxylgruppen die Stellungen 1.6 oder 1.8 in Frage kommen.

Unter Berücksichtigung der verschiedenen Auffassungen haben wir das Studium der Chrysophansäure aufgenommen. Da die Untersuchungen voraussichtlich längere Zeit in Anspruch nehmen werden, veröffentlichen wir einige, allerdings noch nicht abgeschlossene Versuche, um damit die Bitte zu verknüpfen, uns die Bearbeitung dieses Gebietes noch einige Zeit zu überlassen.

Vor einigen Jahren hat der eine von uns gezeigt, daß sich Chrysophansäure ohne besondere Schwierigkeiten durch Dimethylsulfat vollständig methylieren läßt. Da nun nach Gräbe[4]) α-ständige Hydroxylgruppen nicht oder nur schwierig alkylierbar sind, mußte der Schluß gezogen werden, daß die nicht schwierig zu methylierende Chrysophansäure keine α-ständigen Hydroxyle enthält. Die Chrysazinstellung derselben würde demnach außer Betracht fallen.

Bei der Methylierung entsteht neben dem Dimethyläther stets etwas Monomethyläther vom Schmelzpunkt 203—204°. Wenn auch die Menge desselben im Vergleich zum Dimethyläther gering ist, so ist doch Veranlassung gegeben, die Frage aufzuwerfen, ob vielleicht die beiden Hydroxyle in bezug auf Alkylierbarkeit doch nicht vollkommen gleichwertig sind. Um darüber Aufschluß zu erhalten, haben wir versucht, die

Partielle Verseifung des Chrysophansäuredimethyläthers

durchzuführen. Gräbe[5]) hat nämlich nachgewiesen, daß in der Anthrachinonreihe eine leicht zu entmethylierende Methoxylgruppe

[1]) Ann. d. Chem. 183 (1876), 159.

[2]) Transact. of the Chemic. Soc. 1902, 1578, 1581.

[3]) Ann. d. Chem. 183 (1876), 174.

[4]) Ber. d. d. chem. Ges. 38 (1905), 152. Ann. d. Chem. 349 (1906), 201.

[5]) Ann. d. Chem. 349 (1906), 204.

in der Regel aus einer schwer methylierbaren Hydroxylgruppe entstanden ist. Das Verhalten bei der Entmethylierung mußte somit entscheiden lassen, ob eine der Hydroxylgruppen sich in bevorzugter Stellung befindet.

Eine Lösung von 2,0 g Dimethyläther in konzentrierter Schwefelsäure wurde während 4 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt und nach dem Erkalten auf Eis gegossen. Die braunroten Ausscheidungen wurden abgenutscht, ausgewaschen und mit 1—2% iger Kalilauge behandelt. In kalter Lauge war die Substanz unlöslich, beim Erhitzen trat teilweise Lösung ein. Aus der heiß filtrierten, stark rot gefärbten alkalischen Lösung schieden sich beim Erkalten verfilzte Nadelbüschel aus, die nach 24 Stunden abfiltriert, ausgewaschen und hierauf mehrmals aus Alkohol umkrystallisiert wurden. Die in sehr geringer Ausbeute gewonnenen Krystalle stimmten in Farbe, Form und Schmelzpunkt mit dem Monomethyläther überein, welcher bei der Methylierung der Chrysophansäure entsteht.

Zu dem gleichen Resultate führte auch das von Friedländer und Schnell[1]) zur Verseifung von Aethern eingeschlagene Verfahren. 5,0 g Dimethyläther wurden mit 5,0 g Aluminiumchlorid sorgfältig gemischt. Die Mischung wurde während einer halben Stunde im Glyzerinbade auf 115° erhitzt, das dunkelviolett gefärbte Reaktionsprodukt hierauf mit Eisstückchen gemischt und mit Salzsäure versetzt. Die ausgewaschenen Ausscheidungen wurden in heißer 1% iger Kalilauge gelöst, mit Säure wieder ausgefällt und nach mehrmaligem Wiederholen dieser Operation aus Alkohol krystallisiert. Das Produkt zeigte dieselben Eigenschaften und denselben Schmelzpunkt wie der durch Verseifung mit Schwefelsäure gewonnene Aether. Die Ausbeute war etwas besser, aber immer noch recht gering. Um uns von der Identität der durch Methylierung und durch Entmethylierung dargestellten Monomethyläther zu überzeugen, haben wir die Schmelzpunkte von Mischproben bestimmt. In allen Fällen lagen die Schmelzpunkte bei 203—204°.

Setzt man voraus, daß die beiden Hydroxyle der Chrysophansäure in bezug auf Methylierbarkeit vollkommen gleichwertig sind, so ist zu erwarten, daß bei einer partiellen Entmethylierung des Dimethyläthers beide Monomethyläther entstehen, die sich ohne Zweifel an ihren Schmelzpunkten erkennen lassen würden. Da nun aber nur eine Monomethylverbindung aufgefunden werden konnte und zwar die gleiche, welche bei der Methylierung gebildet wird,

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. 30 (1897), 2152.

so deutet das darauf hin, daß die Methylierbarkeit der beiden Hydroxylgruppen nicht vollständig gleich ist. Tatsächlich konnte der eine von uns feststellen[1]), daß bei der Methylierung des Chrysophansäuremonomethyläthers die Ausbeute an Dimethyläther schlecht ist, der Eintritt der zweiten Methylgruppe also schwieriger erfolgt. Vielleicht nimmt die schwerer methylierbare Hydroxylgruppe eine α-Stellung ein. Daß bei der Methylierung der Chrysophansäure die Ausbeute an Dimethyläther gleichwohl so befriedigend ist, würde dann allerdings mit den Erfahrungen Gräbe's im Widerspruch stehen. Es drängt sich daher die Frage auf, ob vielleicht die kernständige Methylgruppe den hemmenden Einfluß der Carbonylgruppe auf das α-ständige Hydroxyl etwas abzuschwächen vermag[2]).

Die Farbwerke vormals Meister Lucius & Brüning[3]) haben gefunden, daß in Oxyanthrachinonen die α-ständigen Hydroxyle der Einwirkung von Chloressigester besonders leicht zugänglich sind, unter Bildung von Glykolsäurederivaten. Wir haben daher das Verhalten der Chrysophansäure zu Chloressigsäureester untersucht. Chrysophansäure wurde mit der zur Bildung einer Dikaliumverbindung berechneten Menge wässeriger Kalilauge zur Trockne gebracht und die trockene Masse mit überschüssigem Chloressigester während 7—8 Stunden über freier Flamme erhitzt. Nach dem Abdestillieren des nicht in Reaktion getretenen Chloressigesters wurde der Rückstand zuerst mit Aether und hierauf, zur Entfernung des Kaliumchlorides, mit Wasser ausgewaschen. Dann wurde das Reaktionsprodukt in Chloroform gelöst und die Lösung mit Aether versetzt. Dadurch schieden sich gelbe, nadelförmige, von Chrysophansäure ganz verschiedene Krystalle aus, welche noch mehrmals in Chloroform gelöst und durch Zusatz von Aether aus der Lösung ausgeschieden wurden. Schließlich wurde das Reaktionsprodukt aus Alkohol krystallisiert. Leider gelang es nicht, eine Verbindung von konstantem Schmelzpunkt zu erhalten. Die Schmelzpunktbestimmungen ergaben Schwankungen von 167—182,5°. Die Verbindung konnte daher nicht analysiert werden, immerhin war es möglich festzustellen, daß Chloressigester eingewirkt hatte. Das Produkt ist in kalter Kalilauge unlöslich, die Lauge wird erst bei längerer Einwirkung oder beim Erhitzen rot gefärbt. Aus diesem Verhalten darf

[1]) Oesterle, Arch. d. Pharm. 243 (1905), 441.

[2]) In diesem Falle würde auch die für das Frangula-Emodin in Betracht gezogene, aus der leichten Methylierbarkeit abgeleitete Formel (Arch. d. Pharm. 246 [1908], 116) hinfällig.

[3]) D. R. P. 158 277.

aber nicht ohne weiteres geschlossen werden, daß der Chloressigester mit beiden Hydroxylgruppen in Reaktion getreten ist, da ja die Chrysophansäure auch bei Eintritt von nur einer Methylgruppe in eines der Hydroxyle die Löslichkeit in kalter Kalilauge verliert. Den Versuchen, die weiter geführt werden sollen, kann aber entnommen werden, daß zweifellos eine der Hydroxyle β-ständig sein muß. Die von Hesse aufgestellte und von Jowett und Potter befürwortete Formel der Chrysophansäure kann daher auch aus diesem Grunde wohl kaum mehr in Betracht kommen.

Einwirkung von Ammoniak auf Chrysophansäuremonomethyläther.

Die Einwirkung von Ammoniak auf Chrysophansäure ist schon von Liebermann[1]) studiert worden. Er nahm die Versuche namentlich in der Absicht vor, durch nachherige Behandlung mit salpetriger Säure zu einem Monooxyderivat und womöglich durch erneute Anwendung der Reaktion zum Methylanthrachinon zu gelangen. Ueber den Erfolg seiner Versuche spricht sich Liebermann folgendermaßen aus: „Die Materie erwies sich schwieriger als wir angenommen hatten und obwohl wir nicht unbedeutende Mengen Chrysophansäure verarbeiteten, so sind wir doch über die Feststellung der nötigsten Tatsachen in betreff der Ammoniakwirkung kaum hinausgekommen."

Nach Liebermann entstehen durch Ammoniak unter Druck namentlich zwei Verbindungen. Die Analyse der einen liefert Zahlen, welche für eine Monoaminochrysophansäure sprechen, die andere muß als Diaminochrysophansäure oder als Chrysophansäureimidammoniak aufgefaßt werden. Den Ersatz der Aminogruppe durch Wasserstoff hat Liebermann nicht durchgeführt.

Hesse[2]) beschreibt eine Aminochrysophansäure, die er durch längere Behandlung von Chrysophansäure mit Ammoniak ohne Anwendung von Druck erhalten hat. Auf dieselbe Weise haben auch Tschirch und Eijken[3]) eine stickstoffhaltige Verbindung dargestellt. Sie untersuchten aber diesen in dunkel braunroten Nadeln krystallisierenden Körper nicht näher und lassen es unentschieden, ob es sich um Aminochrysophansäure oder um das Ammoniaksalz der Chrysophansäure handelt.

---

[1]) Ann. d. Chem. 183 (1876), 218.
[2]) Ann. d. Chem. 309 (1899), 40.
[3]) Festschrift Hofrat Prof. Dr. Vogl 1904, S. 103.

An Stelle von Chrysophansäure haben wir den Monomethyläther der Chrysophansäure der Einwirkung von Ammoniak ausgesetzt. 2,0 g Chrysophansäuremonomethyläther wurden fein zerrieben und mit Wasser in ein Bombenrohr gespült. Diese Mischung wurde unter Eiskühlung mit Ammoniak gesättigt, das Rohr hierauf geschlossen und während 6 Stunden auf 140° erhitzt. Nach dem Erkalten enthielt das Rohr eine dunkle, mit wenig dunkel blauroter Flüssigkeit gemengte Masse, die durch Auswaschen mit Wasser von der gefärbten Lauge befreit werden konnte. Das Reaktionsprodukt ist in heißem Alkohol sehr schwer löslich, es scheidet sich beim Erkalten der Lösung in prächtigen braunroten Nadeln aus, die im Sonnenlicht rubinrot glitzern. Der Schmelzpunkt wurde nach mehrmaligem Umkrystallisieren bei 237—239° gefunden.

Bei 120° verlieren die Krystalle ihren Glanz und die Farbe wird stumpf. Eine Entwickelung von Ammoniak konnte dabei nicht wahrgenommen werden. Zur Bestimmung des Gewichtsverlustes wurde die Verbindung bis zum konstanten Gewicht auf 120° erhitzt. Dabei erfuhren

0,3698 g Substanz einen Gewichtsverlust von 0,0122 g.

Gefunden:	Berechnet für $C_{14}H_5O_2CH_3(OCH_3)(NH_2) + \frac{1}{2} H_2O$:
H_2O 3,29%	3,26%

Die Analyse der bei 120° getrockneten Substanz ergab

aus 0,2552 g Substanz 0,6705 CO_2 und 0,1272 H_2O
aus 0,2447 g Substanz 0,6434 CO_2 und 0,1174 H_2O
aus 0,1969 g Substanz 0,5205 CO_2 und 0,0856 H_2O
aus 0,1258 g Substanz 5,8 ccm N bei 21° und 715,5 mm.

	Gefunden:				Berechnet für $C_{14}H_5O_2CH_3(OCH_3)(NH_2)$:
C	71,62	71,71	72,09%	—	71,86%
H	5,50	5,36	4,86%	—	4,91%
N	—	—	—	4,91%	5,25%

Nach der Analyse scheint es, daß die Substanz als Monoaminochrysophansäuremonomethyläther angesprochen werden darf. Die Verbindung ist sehr schwer und mit hell weinroter Farbe löslich in siedendem Alkohol, Benzol und Essigäther; beim Erwärmen löst sie sich leicht in Essigsäure. Salzsäure löst mit zitronengelber, konzentrierte Schwefelsäure mit braunroter Farbe, letztere schlägt beim Zusatz von Wasser in Grünlichgelb um. In kaltem Ammoniak ist die Substanz unlöslich, beim Erhitzen löst sie sich nur wenig und erteilt der Flüssigkeit eine schwache Rotfärbung. Verdünnte Kalilauge löst den Körper in der Kälte nicht, beim langanhaltenden Er-

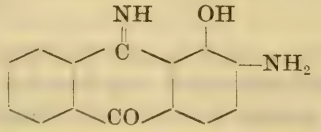
hitzen tritt allmählich Lösung ein. Die Lösung ist hell braunrot gefärbt. Da beim Erkalten, unter Entfärbung der Flüssigkeit sich rötlichgelbe Flocken ausscheiden, scheint die Verbindung durch Kochen mit Alkali verändert worden zu sein. Eine Entwickelung von Ammoniak konnte aber nicht wahrgenommen werden.

Die Versuche aus der Aminoverbindung durch salpetrige Säure zu einem Methoxymethylanthrachinon zu gelangen, haben, obgleich sie mannigfach variiert wurden, zu keinem Resultate geführt. In die alkoholische Aufschwemmung der Aminoverbindung wurde, nach Zusatz von Schwefelsäure salpetrige Säure eingeleitet und das Reaktionsprodukt in Wasser gegossen. Die Diazotierung und Verkochung geschah auch in der Weise, daß die schwefelsaure, alkoholische Lösung unter Erhitzen mit Natriumnitrit versetzt wurde, bis Jodkaliumstärkekleisterpapier einen Ueberschuß an salpetriger Säure anzeigte. Schließlich ist die Reaktion auch mit Aethylnitrit versucht worden. In allen Fällen entstand ein Produkt, welches in Kalilauge beim Erhitzen löslich war und nach dem Krystallisieren den Schmelzpunkt und die übrigen Eigenschaften des Chrysophansäuremonomethyläthers zeigte.

Vor einiger Zeit haben Scholl und Parthey[1]) die Vermutung ausgesprochen, daß die von Liebermann als Diaminochrysophansäure oder Chrysophansäureimidammoniak beschriebene Verbindung aufzufassen ist als Imino-Chrysophansäureamid (Amino-oxy-methyl-anthrachinonimid):

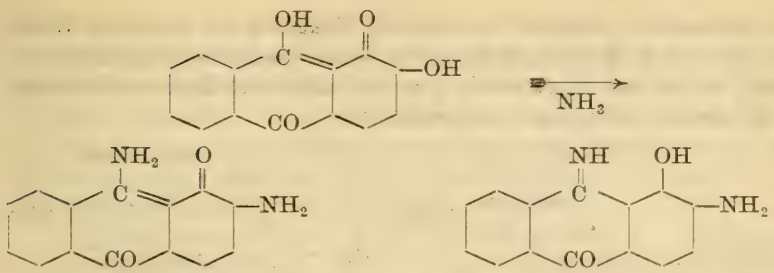
$$CH_3 . C_{12}H_5(CO)(C:NH)(OH)(NH_2).$$

Darnach würde die Verbindung dem v. Perger'schen[2]) 1.2-Diaminoanthrachinon entsprechen, dem nach den Untersuchungen von Scholl und Parthey die Struktur eines 1-Oxy-2-aminoanthrachinonimids



zuzuschreiben ist. Sie gehen dabei von der Annahme aus, daß das Imid aus der orthochinoiden Form des Alizarinammoniums durch Austausch der Hydroxyle gegen Ammoniakreste entstanden sei:

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. 39 (1906), 1203.
[2]) Journ. f. prakt. Chem. (2), 18 (1878), 133.

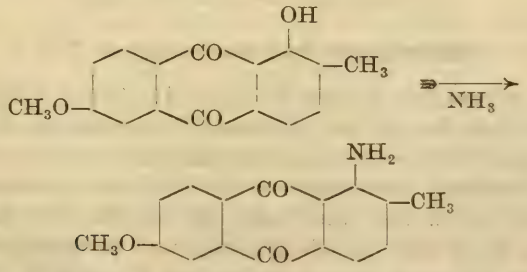


Aus verschiedenen Eigenschaften des Aminoimids schließen Scholl und Parthey, daß beide tautomeren Formen existenzfähig sein können. Bei der Behandlung mit Aethylnitrit geht die Verbindung in 1-Oxyanthrachinon über[1]). Während somit ein Ersatz der in Stellung 2 befindlichen Aminogruppe durch Wasserstoff stattfindet, tritt an Stelle der Iminogruppe Sauerstoff, so daß das Carbonyl regeneriert wird.

Die Versuche in dem Aminochrysophansäuremonomethyläther die Aminogruppe durch Wasserstoff zu ersetzen, schlugen, wie schon erwähnt, fehl. Es gelang allerdings, den Stickstoff zu entfernen, doch war das resultierende Produkt nicht das erwartete Methoxymethylanthrachinon, sondern Chrysophansäuremonomethyläther.

Eine Erklärung für diesen unerwarteten Verlauf der Reaktion scheint die Arbeit von Scholl und Parthey zu geben.

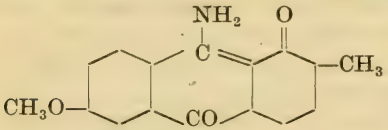
Nimmt man für den Chrysophansäuremonomethyläther eine Formel an, welche die Chrysazinstellung der Hydroxyle berücksichtigt und voraussetzt, daß die Methoxylgruppe β-ständig ist, so kann die Einwirkung von Ammoniak so gedeutet werden, daß an Stelle der Hydroxylgruppe der Ammoniakrest eintritt:



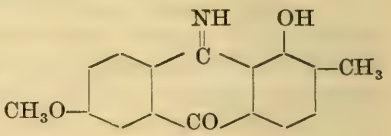
In diesem Falle müßte es unbedingt möglich sein, durch Eliminierung der Aminogruppe zu einem Methoxymethylanthrachinon

[1]) Ibid. S. 147.

zu gelangen. Verläuft jedoch die Reaktion in derselben Weise wie sie von Scholl und Parthey für das Alizarin angenommen wird, so ist die Möglichkeit gegeben, daß eine Iminoverbindung, resp. deren tautomere Form entsteht:



I.



II.

Nach dieser Auffassung ist es erklärlich, daß bei der Einwirkung z. B. von Aethylnitrit Chrysophansäuremonomethyläther zurückgebildet wird. Im Widerspruch mit der Formel 2 steht die Tatsache, daß die Verbindung in heißer Lauge nur sehr schwer und anscheinend nicht ohne Zersetzung löslich ist. Möglicherweise kommt für die Substanz die chinoide Form in Betracht, welche damit besser in Einklang zu bringen ist, und die vielleicht auch eine Erklärung dafür bietet, daß eine Abspaltung von Ammoniak aus der Verbindung nicht beobachtet werden konnte.

Mitteilung aus dem pharmazeutischen Institut zu Stockholm.

Zur Kenntnis des Wachsöles.

Von Th. Ekecrantz und E. Lundström.

(Eingegangen den 31. VII. 1910.)

Historischer und theoretischer Teil.

Das unter dem Namen Wachsöl, *Oleum Cerae*, noch als Heilmittel für äußerlichen Gebrauch angewandte Produkt, ist bezüglich der Bestandteile nur unvollkommen bekannt. Nach der Art der Darstellung, je nachdem ob das Wachs nur einfacher Trockendestillation unterworfen wird oder ob dasselbe mit Sand, Asche, Ziegelmehl, Kalk oder Kreide gemengt und so destilliert wird, bekommt das Oel eine ganz verschiedene Zusammensetzung. Die Asche und der Kalk resp. die Kreide müssen mit dem geschmolzenen Wachs und dessen primären Zersetzungsprodukten reagieren, während der Sand und das Ziegelmehl sich dabei indifferent ver-

halten[1]). Das Wachsöl des Handels wird heutzutage immer durch Trockendestillation des Wachses mit gebranntem Kalk dargestellt. Wir haben deshalb nach diesem Verfahren eine größere Menge Wachsöl dargestellt. Bei der Untersuchung des Produktes haben wir jedoch Resultate erhalten, die in mehreren Hinsichten von den in der Literatur übrigens selten vorkommenden Mitteilungen über die Zusammensetzung des Wachsöles abweichen[2]).

Schon bevor Ettling[3]) im Jahre 1832 in Liebig's Laboratorium in Gießen ein Wachsöl durch einfache Trockendestillation des Wachses dargestellt und untersucht hatte, waren die Produkte, die bei dem genannten Prozeß entstehen, mehrmals der Untersuchung unterworfen worden. So hat John[4]) gefunden, daß dabei Kohlenwasserstoffgas, ölerzeugendes Gas, Wasser, Essigsäure, brenzliges Oel und ein fettes Destillat (Wachsbutter) entstehen. Nach Boudet und Boissenot[5]) sollten diese letzteren Bestandteile aus Margarinsäure, Oelsäure nebst unzersetztem Cerin und Myricin bestehen. Frommherz[6]) gibt an, daß man bei mäßiger, nur bis zum gelinden Sieden des Wachses gesteigerter Hitze eine bloß aus reiner, bei $+55^0$ schmelzender „Talgsäure" bestehende Wachsbutter erhält.

Bei der Darstellung von Wachsöl hat Ettling (loc. cit.) weißes Wachs, welches in einer Glasretorte zum gelinden Kochen erhitzt wurde, angewandt. Er erhielt dabei teils ein farbloses, wasserhaltiges Produkt, teils eine dickflüssige Masse: Wachsbutter, und eine ölige Flüssigkeit mit brenzligem Geruch: „Wachsöl". Zur Untersuchung des flüssigen Teiles des Destillats, die jedoch nicht zu Ende geführt wurde, wurde derselbe der Rektifikation und nachher der Destillation mit Wasser unterworfen. Das, als Destillat

---

[1]) So wird zum Beispiel Sand in Pharm. Holmiens. und Wirtemb. Ed. II, Asche in Dispensatorium med.-pharm. Palatinat., Ziegelmehl in Pharm. Hispan. Ed. III, und gebrannter Kalk oder Kreide in Pharm. Suecica Ed. I (und andere Editionen), Pharm. Boruss. Ed. III, Poloniae und Danica, vorgeschrieben.

[2]) Die in der Literatur vorkommenden Mitteilungen über die Zusammensetzung des Wachsöles beziehen sich alle, soweit wir haben finden können, auf ein Produkt, das durch einfache Trockendestillation des Wachses allein oder in Mischung mit indifferenten Stoffen dargestellt worden ist.

[3]) Ann. 2, 253.

[4]) Chem. Schriften 4, 38.

[5]) Journ. Pharm. 13, 42.

[6]) Geiger's Magaz. f. Pharm. 1826 (Juli).

erhaltene, auf dem Wasser schwimmende Oel, wurde darauf mit Kalihydrat behandelt und mit geschmolzenem Calciumchlorid getrocknet. Es zeigte dann den Siedepunkt 137°. Als Mittelzahl von zwei Analysen hat Ettling erhalten:

$$C = 85{,}4545\%,\ H = 14{,}3134\%,\ O = 0{,}2319\%.$$

Betreffend des gelben Oeles führt Ettling weiterhin an, daß dasselbe von konzentrierter Schwefelsäure augenblicklich karmoisinrot gefärbt wird, welche Farbe bei der fortwährenden Einwirkung der Säure an Intensität zunimmt, während gleichzeitig die Mischung die Konsistenz eines Sirups bekommt. Beim Einleiten von Chlorwasserstoffgas wurde das Oel dunkelrot gefärbt unter Abscheidung von gleichgefärbten Tropfen, die nach einiger Zeit krystallinisch zu werden schienen.

Nach dem Waschen mit Wasser wurde die Wachsbutter einige Stunden lang mit Kalilauge erhitzt, wobei er eine durchscheinende bräunliche, in der Kälte schleimige Seife und ein darauf schwimmend weißes, durchsichtiges Oel erhielt, welches bei Abkühlung zu einer weißen, körnigkrystallinischen Masse erstarrte. Die durch Zersetzung der Seifenlösung mit verdünnter Schwefelsäure freigemachte Fettsäure wurde von Ettling als Margarinsäure identifiziert. Die gegen Kalilauge indifferente Substanz (Schmelzpunkt 42,5—52,5°), die sich bei der Elementaranalyse als nur aus Kohlenstoff und Wasserstoff bestehend erwies, wurde von ihm als identisch mit dem von Reichenberg[1]) kurz vorher entdeckten Körper Paraffin angesehen.

Poleck[2]) und Brodie[3]), die ebenfalls die Produkte der einfachen Trockendestillation von Bienenwachs untersucht haben, haben hauptsächlich ihre Aufmerksamkeit dem festen Teil gewidmet. Der erstere hat dabei kohlenstoffreiche Fettsäuren, der letztere dagegen den ungesättigten Kohlenwasserstoff Melen $C_{30}H_{60}$ nachgewiesen.

Nach unserer jetzigen Kenntnis der Bestandteile des Bienenwachses ist dasselbe eine Mischung von Cerotinsäure (Cerin), $C_{25}H_{51}.COOH$, 16—21%, Myricylpalmitat (Myricin), $C_{15}H_{31}.COOC_{30}H_{61}$, 62—71%, hochmolekularen Kohlenwasserstoffen, darunter Normalpentakosan, $C_{27}H_{56}$ und Normalhentriakontan $C_{31}H_{64}$, 13—17%. Weiter enthält das Wachs kleinere Mengen Melissinsäure, $C_{29}H_{59}.COOH$, Ceryl-

[1]) Schw. 59, 436; 61, 273; 65, 295.
[2]) Ann. 67, 174.
[3]) Ann. 71, 144.

alkohol, $C_{26}H_{53}.OH$ und Myricylalkohol, $C_{30}H_{61}.OH$, ungesättigte fette Säuren und Farbstoffe, sowie geringe Mengen einer klebrigen, aromatisch riechenden Substanz, Cerolein genannt.

Die Kenntnis der in dem Bienenwachs enthaltenen Hauptbestandteile macht die Aufstellung eines Kalküls möglich, betreffend der Zersetzungsprodukte, die man erwarten kann, wenn Wachs mit Calciumoxyd der Trockendestillation unterworfen wird.

1. Bei der Erhitzung wird das in dem Wachs enthaltene Myricylpalmitat in Palmitinsäure und Myricylalkohol gespalten. Sämtliche im Wachse vorkommenden oder bei der Erhitzung freigemachten Säuren bilden bei Gegenwart von CaO entsprechende Salze.

2. Bei hoher Temperatur werden durch Einwirkung von CaO auf diese Calciumsalze unter Abspaltung von Kohlendioxyd entsprechende Grenzkohlenwasserstoffe gebildet.

3. Wenn bei hoher Temperatur CaO auf die im Wachse vorhandenen oder bei der Erhitzung freigemachten hochmolekularen Alkohole einwirkt, findet Oxydation unter Bildung einbasischer Säuren mit demselben Gehalt an Kohlenstoff statt. Bei Einwirkung von CaO in Ueberschuß werden, wie oben erwähnt, Grenzkohlenwasserstoffe unter Kohlendioxydabspaltung gebildet.

4. Hochmolekulare Alkohole können auch die Bildung ungesättigter Kohlenwasserstoffe dadurch veranlassen, daß bei der Einwirkung von Kalk bei hoher Temperatur Wasserabspaltung stattfindet.

5. Die bei oben erwähnten Reaktionen gebildeten oder vorher in dem Wachse befindlichen Kohlenwasserstoffe können zum Teil bei der Trockendestillation übergehen oder zum Teil unter Sprengung der Kohlenstoffketten gesättigte und ungesättigte Kohlenwasserstoffe mit einer geringeren Anzahl von Kohlenstoffatomen bilden.

Die experimentelle Untersuchung hat erwiesen, daß Bienenwachs bei hoher Temperatur, wenn Kalk vorhanden ist, eine Zersetzung erfährt, die im wesentlichen in Uebereinstimmung mit dem oben angeführten Schema steht.

Experimenteller Teil.

Da es für die fragliche Untersuchung von größter Bedeutung war, daß das Wachs keine, dem reinen Bienenwachs fremde Bestandteile enthielt, haben wir das als Ausgangsmaterial angewandte Wachs von einem bekannten Bienenzüchter, Herrn A. Lewerin

in Wäring, gekauft, der für die Reinheit des Wachses vollständige Gewähr gibt. Daß in der Tat das vorliegende Wachs ein reines Bienenwachs war, ging auch aus den physikalischen und chemischen Eigenschaften hervor[1]).

Bei der Untersuchung gab das Wachs, das eine hellgraue Farbe und einen angenehmen, aromatischen Geruch besaß, folgende Werte:

	Gefunden	Für reines Bienenwachs angegeben
Spezifisches Gewicht	0,9652	0,960—0,970
Schmelzpunkt	64°	63—64°
Säurezahl	20,18	18,5—22
Esterzahl	75,88	73,5—76
Verseifungszahl	96,06	92—98
Verhältniszahl	3,76	3,6—4,1

Daß das Wachs keine mechanischen Verunreinigungen enthielt, geht daraus hervor, daß es bei der Erwärmung zu einer klaren Flüssigkeit schmolz, und daß es mit 10 Teilen Chloroform eine vollkommen klare Lösung ergab. Wenn 8 g des Wachses einige Minuten mit 30 g Alkohol gekocht wurden und die abgekühlte Mischung nach einer Stunde filtriert wurde, erhielt man ein farbloses Filtrat, das blaues Lackmuspapier nur wenig rötete. Bei Verdünnung der Alkohollösung mit der vierfachen Menge Wasser erhielt man eine schwach opalisierende Mischung. Durch diese Proben erweist sich das Wachs von gefärbter Substanz, Stearinsäure und harzartigen Stoffen frei.

Die bei der Darstellung von Wachsöl angewandte Kalkmenge wechselt in den Vorschriften zwischen gleichen Teilen Wachs und Kalk und der sechsfachen Menge Kalk. Sehr oft ist auch eine erneuerte Destillation mit einer geringeren Menge Kalk vorgeschrieben. Bei vorsichtiger Erhitzung des Wachses im Sandbade, mit Anwendung einer Glasretorte, mit der gleichen Gewichtsmenge Kalk, erhält man ein beinahe flüssiges Destillat, das nach der Rektifikation mit einer geringeren Menge Kalk, ein braungelbes Oel ergibt. Um die feste, krystallisierte Substanz, die im Destillat vorhanden war, in größerer Menge zu erhalten, haben wir in einer Gußeisenretorte das Wachs der Trockendestillation mit der doppelten Gewichtsmenge Kalk unterworfen. Die als Destillat erhaltene halb-

[1]) Bei Feststellung der Eigenschaften des Wachses haben wir die von Bohrisch und Richter (Pharm. Zentralh. 1906, S. 208, 227, 270, 299, 311) angegebene Methode zur Untersuchung von im Handel vorkommenden Bienenwachs benutzt.

feste Masse wurde mit der doppelten Menge Kalk rektifiziert, welche Operation noch einmal wiederholt wurde. Das in dieser Weise erhaltene Produkt enthält in reichlicher Menge eine in deutlich ausgebildeten Blättern krystallisierende Verbindung. Außer dem in dieser Weise erhaltenen Material hat die Untersuchung das oben erwähnte Produkt, das durch vorsichtige Destillation im Sandbade erhalten wird, umfaßt, sowie weiter ein in einem Apothekenlaboratorium dargestelltes, garantiert unverfälschtes Wachsöl.

In der folgenden Beschreibung wird das Hauptmaterial mit A, das durch Trockendestillation im Sandbade erhaltene Produkt mit B und das von einem Apothekenlaboratorium eingekaufte Material mit C bezeichnet.

Die Eigenschaften der mittels verschiedener Darstellungsmethoden erhaltenen Trockendestillationsprodukte (Wachsöle).

Das durch dreimalige Destillation mit der doppelten Menge Kalk aus einer Gußeisenretorte über Kohlenfeuer erhaltene Produkt (A) bildete ein braungelbes Oel, das bei gewöhnlicher Temperatur allmählich zu einer von Krystallblättern durchsetzten graugelben Masse erstarrte. Die Ausbeute beträgt etwa 67,5%. Die Jodzahlbestimmungen von dem ersten, zweiten und dritten Destillat gaben die Werte 61,5, 64,9 resp. 68,3, die auf eine fortschreitende Bildung ungesättigter Produkte hinweisen. Das bei der dritten Destillation erhaltene Produkt zeigte den Schmelzpunkt 34,5°. Das spezifische Gewicht ist bei der genannten Temperatur 0,792. Säurezahl: 15,4.

Das durch zweimalige Destillation mit der gleichen Gewichtsmenge Kalk, bei Anwendung von Glasretorte und Sandbad, erhaltene Produkt (B) bildete gleichfalls ein braungelbes Oel, das jedoch bei gewöhnlicher Temperatur flüssig blieb. Die Ausbeute betrug 68%. Das spezifische Gewicht ist bei 20° 0,792. Jodzahl: 84,3. Säurezahl: 8,7.

Das in einem Apothekenlaboratorium dargestellte Wachsöl ist dem Produkt B ähnlich, aber die Farbe ist etwas dunkler. Das spezifische Gewicht ist bei 20° 0,790. Jodzahl: 86,6. Säurezahl: 9,7.

Das Trockendestillationsprodukt A wurde zunächst der Destillation mit Wasserdampf unterworfen, wobei man als Destillat eine in Wasser vollkommen unlösliche, schon bei gewöhnlicher Temperatur einigermaßen flüchtige, gelbgrüne, leicht bewegliche Flüssigkeit erhält. Das Destillat besitzt in hohem Grade den starken, charakteristischen Geruch des Wachsöls. Der

Inhalt des Destillationskolbens wurde von anhaftendem Wasser befreit und dann mit kaltem Aceton verrieben, wonach die Mischung abgesaugt wurde. Nachdem das Aceton von dem Destillat abdestilliert ist, erhält man ein zähflüssiges, gelbbraunes, grünlich fluoreszierendes Oel. Die auf dem Filter zurückgebliebene, blätterig-krystallinische Masse wurde nochmals mit kaltem Aceton ausgewaschen und durch Pressen auf porösen Porzellanplatten getrocknet. Das Verhältnis, in dem die oben genannten drei Produkte im Wachsöl vorhanden sind, geht aus der folgenden Zusammenstellung hervor (die Werte sind in Gewichtsprozenten angegeben).

	A	B	C
Mit Wasserdampf flüchtige Bestandteile	46,8	52,9	52,4
Flüssige, nicht flüchtige Bestandteile ...	34,6	43,1	39,2
Feste Bestandteile	18,6	4,0	8,4

Aus der Tabelle geht hervor, daß die Anwesenheit einer größeren Menge Kalk und starke Erhitzung die Zersetzung der zunächst gebildeten Produkte vermindert. Bei dem Produkt B ist die Zersetzung am weitesten fortgeschritten, wobei die Trockendestillation langsam in Gegenwart einer geringeren Kalkmenge vorgenommen ist.

Mit Wasserdampf flüchtige Bestandteile.

Das als Destillat erhaltene, gelbgrüne Oel wurde um event. anwesende Spuren von Fettsäuren zu entfernen, mehrere Stunden mit alkoholischer Kalilauge unter Rückfluß gekocht, worauf die Mischung in eine ziemlich große Menge Wasser gegossen wurde. Das abgeschiedene Oel wurde mit Wasser gewaschen und dann mit frisch geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Bei der Behandlung mit alkoholischer Kalilauge nahm das Oel eine etwas hellere Farbe an. Das spezifische Gewicht betrug bei 15° 0,7825. Jodzahl: 119,9.

Die fraktionierte Destillation des Oeles ergab für die Größe der Fraktionen, für das spezifische Gewicht bei 15°, die Jodzahl und das mittlere Molekulargewicht (kryoskopisch bestimmt) folgende Werte:

Fraktionen	Prozent	Spez. Gew.	Jodzahl	Mol.-Gew.
1. 160—190°	9,0	0,7655	145,8	143,6
2. 190—220°	41,5	0,7755	129,0	158,5
3. 220—250°	34,6	0,7860	110,0	186,5
4. über 250°	14,9	0,8020	94,8	221,4

Bei der Analyse der Fraktionen 1, 2, und 3 sind folgende Werte erhalten:

1. 0,1731 g Substanz ergaben 0,5384 g CO_2 und 0,2185 g H_2O.
2. 0,1533 g Substanz ergaben 0,4754 g CO_2 und 0,1380 g H_2O.
3. 0,2042 g Substanz ergaben 0,6351 g CO_2 und 0,2544 g H_2O.

1. Berechnet für $C_{10}H_{20}$ (C 85,71, H 14,29) resp. $C_{10}H_{22}$ (C 84,50, H 15,50).
2. Berechnet für $C_{11}H_{22}$ (C 85,71, H 14,29) resp. $C_{11}H_{24}$ (C 84,61, H 15,39).
3. Berechnet für $C_{13}H_{26}$ (C 85,71, H 14,29) resp. $C_{13}H_{28}$ (C 84,78, H 15,22).

	Gefunden:		
	1.	2.	3.
C	84,83%	84,59%	84,82%
H	14,02%	13,80%	13,84%

Mit Rücksicht auf die in der Tabelle angegebenen mittleren Molekulargewichte der resp. Fraktionen erhält man die unten angegebenen Formelausdrücke ihrer Mittelzusammensetzung. Aus diesen Formeln läßt sich dann mit Hilfe der beobachteten Jodzahlen das Verhältnis zwischen ungesättigten und gesättigten Kohlenwasserstoffen berechnen:

Fraktionen	C_nH_{2n} (resp. C_nH_{2n+2}) Mittelwerte	C_nH_{2n} in Gew.-%	C_nH_{2n+2} in Gew.-%
1. 160—190°	$C_{10}H_{20}$ (resp. $C_{10}H_{22}$)	82	18
2. 190—220°	$C_{11}H_{22}$ (resp. $C_{11}H_{24}$)	78	22
3. 220—250°	$C_{13}H_{26}$ (resp. $C_{13}H_{28}$)	80	20
4. über 250°	$C_{16}H_{32}$ (resp. $C_{16}H_{34}$)	84	16

Mit Wasserdampf nicht flüchtige Bestandteile.

I. Flüssiges Produkt.

Das bei der Destillation mit Wasserdampf erhaltene krystallinische Produkt wurde auf dieselbe Weise, wie oben bei dem flüchtigen Teil beschrieben ist, mit alkoholischer Kalilauge behandelt um eventuell anwesende Spuren von Säuren zu entfernen. Die krystallinische Masse wurde mit kaltem Aceton angerührt und abgesaugt, worauf, nach der Entfernung des Acetons aus dem Filtrat durch Destillation, der Rückstand eine ölähnliche, zähe Flüssigkeit bildete. Das spezifische Gewicht war bei 15° 0,821. Jodzahl: 68,6.

Beim Fraktionieren unter einem Druck von 15 mm erhielten wir bei den verschiedenen Fraktionen die folgenden Werte bez. der Menge, des spezifischen Gewichts bei 15°, der Jodzahl und des mittleren Molekulargewicht (kryoskopisch bestimmt):

Fraktionen	Prozent	Spez. Gew.	Jodzahl	Mol.-Gew.
1. 130—160°	18	0,8020	87,9	224,1
2. 160—190°	28	0,8125	73,8	247,4
3. 190—220°	33	0,8210	61,9	283,5
4. über 220°	21	0,8480	50,9	387,8

Bei der Analyse der Fraktionen 1 und 3 ergaben sich folgende Werte:

1. 0,1618 g Substanz ergaben 0,5002 g CO_2 und 0,2037 g H_2O.
3. 0,1723 g Substanz ergaben 0,5345 g CO_2 und 0,2135 g H_2O.

1. Berechnet für $C_{16}H_{32}$ (C 85,71, H 14,29) resp. $C_{16}H_{34}$ (C 84,95, H 15,05).
3. Berechnet für $C_{20}H_{40}$ (C 85,71, H 14,29) resp. $C_{20}H_{42}$ (C 85,11, H 14,89).

	Gefunden: 1.	3.
C	84,31%	84,60%
H	13,99%	13,77%

In derselben Weise wie bei den Fraktionen des mit Wasserdampf flüchtigen Teiles des Trockendestillationsproduktes wurde mit Hilfe der gefundenen Molekulargewichte die mittlere Zusammensetzung der Fraktionen berechnet. Aus den so gefundenen Formeln wurde dann mit Hilfe der bestimmten Jodzahlen die Relation zwischen ungesättigten und gesättigten Kohlenwasserstoffen berechnet:

Fraktionen	C_nH_{2n} (resp. C_nH_{2n+2}) Mittelwerte	C_nH_{2n} in Gew.-%	C_nH_{2n+2} in Gew.-%
1. 130—160°	$C_{16}H_{32}$ (resp. $C_{16}H_{34}$)	82	18
2. 160—190°	$C_{17}H_{34}$ (resp. $C_{17}H_{36}$)	69	31
3. 190—220°	$C_{20}H_{40}$ (resp. $C_{20}H_{42}$)	68	32
4. über 220°	$C_{27}H_{54}$ (resp. $C_{27}H_{56}$)	76	24

II. Festes Produkt.

Das feste, krystallinische Produkt, das wir als Rest nach dem Abscheiden des mit Aceton gemischten Oeles erhalten haben, wurde sorgfältig mit kaltem Aceton ausgewaschen und auf einer porösen Porzellanplatte getrocknet. Schmelzpunkt: 56—56,5°. Nach der Behandlung mit alkoholischem Kali zwecks der Entfernung fetter Säuren, sind wir mit dem festen Produkt in derselben Weise wie unter I. angegeben ist, verfahren, worauf die von Wasser völlig befreite, krystallinische Masse aus warmem Aceton umkrystallisiert wurde. Schmelzpunkt: 58—59°. Jodzahl: 13,1.

Bei der Behandlung des krystallinischen Produktes mit kaltem Aether zeigte sich, daß dieses einen in genanntem Lösungsmittel schwer löslichen und einen darin leicht löslicheren Teil enthielt. Nachdem die ätherische Lösung von dem unlöslichen Teil getrennt war, wurde der Aether abdestilliert und sowohl der in Aether lösliche, als der darin unlösliche Teil aus warmem Aceton umkrystallisiert. Jenes zeigte hierbei den Schmelzpunkt 59°, dieser den Schmelzpunkt 61—62°.

Die in Aether schwer lösliche Substanz ergab bei der Analyse folgende Werte:

0,1753 g Substanz ergaben 0,540 g CO_2 und 0,2324 g H_2O.

Berechnet für $C_{29}H_{60}$:	Gefunden:
C 85,29%	84,01%
H 14,71%	14,83%

Die analysierte Substanz enthielt offenbar, wie auch aus den Analysen der flüssigen Teile zu schließen ist (siehe 507 und 508), noch irgend ein anderes sauerstoffhaltiges Produkt, welches jedoch keine Säure, sondern wahrscheinlich Myricylalkohol ist, der bei der Trockendestillation mit den Kohlenwasserstoffdämpfen übergegangen war. Um den Alkohol in einen gesättigten Kohlenwasserstoff überzuführen, haben wir die Trockendestillation der festen Substanz mit Kalikalk versucht, jedoch war es auf diesem Wege nicht möglich den Sauerstoff vollständig zu entfernen. Die Ueberführung des Alkohols in Aethersäure durch Behandlung mit rauchender Schwefelsäure und nachheriger Extraktion des Kohlenwasserstoffes mit Petroleumäther hat ebensowenig zum Ziele geführt. Dagegen ist es uns gelungen, ein vollkommen sauerstofffreies Produkt zu erhalten durch Mischung der festen Substanz mit einer überschüssigen Menge Natriummethylat und darauffolgende trockene Destillation. Die Reaktion kann hierbei als nach folgender Gleichung verlaufen gedacht werden:

$$\underset{\text{Myricyl-alkohol}}{2\,C_{30}H_{61}OH} + \underset{\text{Natrium-methylat}}{2\,CH_3ONa} = \underset{\text{Triakontan}}{2\,C_{30}H_{62}} + \underset{\text{Natrium-karbonat}}{Na_2CO_3} + \underset{\text{Methan}}{CH_4} + \underset{\text{Wasser-stoff}}{H_2}$$

Die durch Mischen der Substanz (20 g) mit der vierfachen Menge Natriummethylat erhaltene Masse wurde zu diesem Zweck aus einer Glasretorte der Trockendestillation unterworfen, wobei als Destillat teils eine krystallisierende farblose Substanz, teils eine ölähnliche, etwas gefärbte Flüssigkeit erhalten wurde. Der flüssige Anteil wurde von dem festen durch Absaugen getrennt und der letztere mehrmals aus kochendem Aether umkrystallisiert,

wobei die Substanz schließlich in großen, perlmutterglänzenden Krystallblättern mit dem Schmelzpunkt 64° resultierte.

Die Bildung des flüssigen Anteils des Destillats ist offenbar auf die bei hoher Temperatur sekundär verlaufenden Prozesse, d. h. auf die Spaltung des festen Kohlenwasserstoffes in ungesättigte und gesättigte Kohlenwasserstoffe mit niedrigerem Kohlenwasserstoffgehalt zurückzuführen.

Die Analyse der festen Substanz gab folgende Werte:

1. 0,1935 g Substanz ergaben 0,6033 g CO_2 und 0,2571 g H_2O.
2. 0,1328 g Substanz ergaben 0,4130 g CO_2 und 0,1782 g H_2O.

Berechnet für $C_{29}H_{60}$: C 85,29, H 14,71.

	Gefunden: 1.	2.
C	85,03%	84,82%
H	14,77%	14,91%

Da wir überzeugt waren, daß die Bestimmung des Molekulargewichtes durch Siedepunktserhöhung kein Mittel an die Hand geben konnte, um zu beurteilen, welche von den Kohlenwasserstoffen $C_{28}H_{58}$, $C_{29}H_{60}$ oder $C_{30}H_{62}$ vorhanden waren, so haben wir auf eine solche Bestimmung verzichtet. Die Schwerlöslichkeit der Substanz erlaubt nicht die kryoskopische Methode anzuwenden.

Eine Bestimmung der Jodzahl ergab, daß diese beinahe gleich Null war.

Der auf diesem Wege gereinigte Kohlenwasserstoff entspricht deutlich der Formel $C_{29}H_{60}$. Die Hauptmasse der festen Substanz macht also den Kohlenwasserstoff Nonokosan aus, in diesem Falle aus Myricylalkohol gebildet (siehe 509). Dieser Kohlenwasserstoff ist schon von Wood, Spivey und Easterfield[1]) mit dem Schmelzpunkt 63—64° aus Charas, dem Harz von *Cannabis indica*, durch Trockendestillation erhalten worden.

Der in Aether leicht lösliche Teil der festen Substanz zeigte nach mehrmaliger Umkrystallisation aus Aceton einen Schmelzpunkt von etwa 59°. Jodzahl: 11,9. Trotz wiederholter Umkrystallisation wurde diese Substanz nicht von konstantem Schmelzpunkt erhalten. Das Produkt ist wahrscheinlich eine Mischung kleinerer Mengen von Nonokosan mit dem aus Cerotinsäure in analoger Weise entstandenen Kohlenwasserstoff Pentakosan: $C_{25}H_{52}$, sowie zwischen diesen beiden liegenden Kohlenwasserstoffen, welche durch Abspaltung von kleinen Kohlenwasserstoffketten gebildet sind. Der Jodzahl nach enthält

[1]) Soc. 69, 543.

das Mischungsprodukt auch kleinere Mengen irgend eines kohlenstoffreichen ungesättigten Kohlenwasserstoffes. Da die Anzahl der Kohlenstoffatome der in der Mischung befindlichen Kohlenwasserstoffe einander nahe liegen, bietet deren Trennung große Schwierigkeiten, weshalb wir in dieser Richtung die Untersuchung nicht fortgesetzt haben.

Untersuchung einiger im Handel vorkommenden Wachsöle.

Da durch unsere Untersuchung nicht nur die Bestandteile des durch Destillation mit Kalk dargestellten Wachsöles bekannt geworden sind, sondern auch die ungefähren Mengenverhältnisse, in welchen die verschiedenen Bestandteile in dasselbe übergehen, so war es für uns von Interesse, auch die Beschaffenheit der gewöhnlichen Handelsware zu untersuchen. In dieser Hinsicht haben wir einige Konstanten verschiedener Wachsöle festgestellt, von denen eines in einer schwedischen Apotheke und zwei von ausländischen Firmen eingekauft worden sind. Die eingekauften Oele werden in dem Folgenden mit resp. D, E und F bezeichnet.

Untersuchung von D
(von einer schwedischen Apotheke eingekauftes Wachsöl).

Dieses Oel hatte eine hellgelbe Farbe und einen äußerst schwachen Geruch von Wachsöl. Spezifisches Gewicht bei 20° 0,757. Säurezahl 13,6. Jodzahl 26,01. Nach dem Kochen des Oeles mit alkoholischem Kali und Waschen mit Wasser wurde wie vorher der flüchtige Anteil von dem nicht flüchtigen durch Destillation im strömenden Wasserdampf geschieden, wobei 81% eines schwach gelblich gefärbten Produktes übergingen; der Kolbeninhalt, der eine feste, gelbe Masse bildete, machte 19% aus. Bei fraktionierter Destillation des mit Wasserdampf flüchtigen Produktes ging die Hauptmenge zwischen 75—100° über. Das spezifische Gewicht des flüchtigen Teiles war bei 20° 0,745. Die feste Substanz, die als Rest in dem Destillationskolben erhalten wurde, hatte nach Umkrystallisation aus Aceton den Schmelzpunkt 49,5°.

Untersuchung von E
(von einer ausländischen Fabrik eingekauftes Wachsöl).

Dieses Oel bildet wie das vorige eine hellgelbe, dünnflüssige Flüssigkeit mit schwachem Wachsölgeruch. Spezifisches Gewicht bei 20° 0,741. Säurezahl 24,2. Jodzahl 11,0. Bei der Destillation des Oeles mit Wasserdampf erhielten wir 77,3% flüchtiges Produkt

und als Rückstand in dem Destillationskolben 22,7%. Bei der fraktionierten Destillation ging die Hauptmenge des flüchtigen Teiles zwischen 80—110° über. Das spezifische Gewicht des mit Wasserdampf flüchtigen Anteiles war bei 20° 0,7250. Die als Rückstand in dem Destillationskolben erhaltene feste Masse bildete eine gelbe Substanz von etwas hellerer Farbe als die vorige. Nach Umkrystallisation aus Aceton wurde der Schmelzpunkt der festen Substanz bei 48—49° ermittelt.

Untersuchung von F

(von einer ausländischer Fabrik eingekauftes Wachsöl).

Dieses Oel wurde in derselben Weise wie die beiden vorigen untersucht. Sein Aussehen war den anderen Oelen ähnlich und hatte dasselbe auch nur einen schwachen Geruch von Wachsöl. Das spezifische Gewicht war bei 20° 0,7455. Säurezahl 24,4. Jodzahl 12,8. Bei der Destillation mit Wasserdampf wurde ein schwach gelb gefärbtes Destillat von 73,4% erhalten; den Rückstand im Destillationskolben machte eine gelbliche Masse von 26,6% aus. Bei fraktionierter Destillation des flüchtigen Anteiles ging die Hauptmenge zwischen 90—110° über. Das spezifische Gewicht des mit Wasserdampf flüchtigen Teiles war bei 20° 0,7330. Nach Umkrystallisation aus Aceton zeigte die feste Substanz den Schmelzpunkt 49,5°.

Die untersuchten Wachsöle D, E, und F sind sämtlich als grobe Fälschungen zu betrachten, die wahrscheinlich durch Lösen von Wachsbutter in Petroleumbenzin bereitet sind.

Zusammenfassung.

Die Resultate der ausgeführten Untersuchung können auf folgende Weise zusammengefaßt werden:

1. Je nach der Temperatur, bei der die Trockendestillation stattfindet, und je nach der angewandten Kalkmenge geht die Zersetzung der kohlenstoffreichen Bestandteile des Bienenwachses mehr oder weniger weit. Die Gegenwart größerer Mengen Kalk wie bei A verzögert die Bildung der Produkte niedrigeren Kohlenstoffgehaltes[1]).

2. Der flüssige Teil, sowohl der mit Wasserdampf flüchtigen, als auch der nicht flüchtigen Produkte macht eine Mischung un-

---

[1]) In wie hohem Grade die Kalkmenge die Konsistenz des Reaktionsproduktes beeinflußt, geht daraus hervor, daß es nicht weniger als einer achtmal wiederholten Trockendestillation (nach A)

gesättigter Kohlenwasserstoffe mit gesättigter aus. In den mit Wasserdampf flüchtigen Teil gehen Kohlenwasserstoffe mit höchstens 16 Kohlenstoffatomen im Molekül über, in dem flüssigen nichtflüchtigen Teil befinden sich dagegen Kohlenwasserstoffe mit 16—27 Kohlenstoffatomen. Letztgenannter Teil ist als eine Lösung von festen Kohlenwasserstoffen in flüssigen zu betrachten.

3. Die Hauptmenge des bei der Trockendestillation mit Kalk erhaltenen festen Produktes besteht aus dem gesättigten Kohlenwasserstoff Nonokosan: $C_{29}H_{60}$. Diesen Kohlenwasserstoff kann man sich als durch Oxydation des Myricylalkohols zu der entsprechenden Säure, der Melissinsäure, und darauf folgende Abspaltung von Kohlendioxyd, gebildet, vorstellen.

4. Der in Aether leicht lösliche Anteil des festen Produktes ist als eine Mischung gesättigter höherer Kohlenwasserstoffe mit einer geringen Menge ungesättigter anzusehen. Die Anzahl Kohlenstoffatome im Molekül wechselt wahrscheinlich zwischen den Grenzen 25 und 29.

5. Zur Wertbestimmung eines Wachsöles können außer dem spezifischen Gewicht, die Säurezahl und die Jodzahl zu Grunde gelegt werden. Das spezifische Gewicht darf zwischen den Grenzen 0,790—0,792, die Säurezahl zwischen 8 und 12 und die Jodzahl zwischen 80 und 90 schwanken[1]).

---

bedurfte, um ein bei gewöhnlicher Temperatur flüssiges Produkt zu erhalten. Die Jodzahlen der verschiedenen Fraktionen betrugen resp. 1. 61,5; 2. 64,9; 3. 68,3; 4. 70,3; 5. 76,4; 6. 82,9; 7. 84,5; 8. 88,0.

[1]) Besser wäre es, die Jodzahlbestimmung mit dem mit Wasserdampf flüchtigen Anteil vorzunehmen, da Grenzkohlenwasserstoffe ein beliebtes Verfälschungsmittel zu sein scheinen. Daß eine derartige Wertbestimmung der Handelsware notwendig ist, geht deutlich aus der Beschaffenheit der von uns untersuchten Proben hervor.

Zur Anatomie der Blüten von Pilocarpus pennatifolius Lem. und Erythroxylon Coca Lam.

Von O. Tunmann und R. Jenzer.

(Eingegangen den 22. VIII. 1910.)

Während die Morphologie der Blüten von Pilocarpus pennatifolius und Erythroxylon Coca in der einschlägigen Literatur dargestellt ist, liegt eine eingehende anatomische Beschreibung dieser Blüten nicht vor. Diese soll im folgenden gegeben werden.

Pilocarpus pennatifolius Lem.

Die aus La Mortola erhaltenen Blütenstände, bis 60 cm lange Rispen, waren mit annähernd 200 Blüten dicht besetzt, die auf 8 bis 14 mm langen Stielchen emporgehoben werden. Das Wachstum der Blütenstiele setzt erst relativ spät ein. Wenn die Blütenachse bereits eine Länge von reichlich 20 cm erreicht hat, dann erscheinen die Blüten noch als kleine sitzende Höckerchen. Das Wachstum der Blütenstiele beginnt erst, wenn die Achse vollständig ausgebildet ist und die einzelnen Blüten in ihrer Differenzierung schon weit vorgeschritten sind. Es erfolgt aber nicht bei allen Blüten zur gleichen Zeit und so finden wir an dem voll entwickelten Blütenstand die Blüten auf verschieden langen Stielchen emporgehoben. Die an der Basis der Rispe stehenden Blüten gelangen zuerst zur Entwickelung, so daß man am Grunde der Rispe völlig geöffnete Blüten antrifft, während weiter nach oben zu die Knospen noch geschlossen sind.

Der anatomische Aufbau der Blütenachse gleicht im allgemeinen dem eines jüngeren Stengels. Die jugendliche Achse zeigt eine kleinzellige mit starker Außenmembran und derber Kutikula versehene Epidermis, trägt zahlreiche kleine, einzellige Haare sowie keulenförmige Epidermaldrüsen und umschließt eine relativ breite Rinde, welcher mechanische Elemente fehlen. Dicht unter der Epidermis liegen in einem kollenchymatischen Gewebe schizolysigene Sekretbehälter. Die im Kreise angeordneten Gefäßbündel begrenzen ein großzelliges Mark. Oxalatdrusen sind nur spärlich vorhanden. Nach jeder Blüte geht ein Bündelstrang. In der ausgewachsenen Achse ist der Oxalatgehalt ein größerer. In den Holzteilen der Bündel, die durch dreireihige Markstrahlen getrennt sind, haben sich starkwandige Libriformfasern gebildet, deren Wände

aber, ebenso wie die der grobtüpfligen Markzellen, unverholzt sind. Erst in alten Achsen, bei Beginn der Fruchtbildung, geben sie schwache Ligninreaktion. Im Perizykel sind alsdann Bastfasern entstanden, doch kommt es, im Gegensatz zum Stengel, nicht zur Bildung eines gemischten Ringes. Die ausgewachsene Blütenachse ist kahl: an der Basis jedoch, wo sie gelenkartig mit dem Blattsproß verbunden ist, ist fast jede Epidermiszelle zu einem Haare ausgewachsen, so daß die Achse bereift erscheint. Neben den bekannten für Pilocarpus typischen, einzelligen und dickwandigen Haaren finden wir vielfach gebogene und gewundene bis 9 Zellen lange Haare. Die Stärke der Membranverdickung schwankt nicht nur von Haar zu Haar, sondern selbst von Zelle zu Zelle des gleichen Haares. Bisweilen ist die Basalzelle dünnwandig, die übrigen Zellen sind starkwandig; die Trennungswände bleiben meist zart. Einige Haare sind als Kropfhaare ausgebildet (Fig. 8).

Die Entwickelungsgeschichte der Blüte ist kurz folgende: Die Anlage und Ausbildung der einzelnen Blütenkreise schreitet von außen nach innen vor. Die erste Blütenanlage erscheint in Gestalt eines kleinen im Winkel eines Vorblättchens sitzenden Köpfchens und zeigt die stark gewölbte Achse, umgeben von den 5 Sepala. Diese vollenden schnell, während sich die Petala ausbilden, ihre definitive Gestalt und bilden den ersten Schutz (Fig. 1). Zu dieser Zeit ist von den Carpiden noch nichts zu sehen, die Stamina erscheinen als kleine Protuberanzen, der Gipfel der Sproßachse ist schwach gewölbt. Nun übernehmen die Petala den Schutz für die weiter wachsende Blüte, wozu sie durch ihre derbe, lederartige Beschaffenheit sehr geeignet sind. Jetzt erst findet eine weitere Differenzierung der inneren Kreise statt: die Antheren sind ausgebildet, nicht aber ihre Filamente (Fig. 2 u. 3). Die Carpiden entstehen durch Spaltung der innersten Protuberanzen als fünf gesonderte, in der Mitte nur wenig voneinander getrennte Höcker. Im letzten Stadium bilden sich die Filamente, in den Carpiden gelangen je 2 Samenknospen zur Ausbildung und zuletzt wächst aus der inneren Trennungsspalte der Carpiden die kurze, fast sitzende Narbe hervor. Wir sehen also, daß ein neuer Blütenkreis erst dann zur Ausbildung gelangt, wenn der hervorgehende äußere bereits seine völlige Entwickelung erreicht hat (Fig. 4).

Die Blätter aller Blütenkreise, mit Ausnahme der Staubgefäße, haben schon bei Beginn ihrer Entwickelung zahlreiche Sekretbehälter, die stets der Außenseite der Blätter anliegen.

Der an der Basis verwachsene Kelch besteht aus fünf kurzen, schwach bewimperten Blättern. Die kleinen Epidermis-

zellen sind von polygonalem Umriß, am Rande und auf der Außenseite zum Teil zu Trichomen, auf der Innenseite zu Papillen ausgewachsen. Große runde Spalten sind nur auf der Außenseite, unter der ungemein große Sekretbehälter liegen, die aber keinen Entleerungsapparat besitzen. Sehr vielen Sekretbehältern sind Drüsen aufgesetzt, die sehr leicht abfallen; durch das entstandene Loch wird das Sekret ejakuliert. Nach der Entleerung findet eine Verkorkung des geöffneten Sekretbehälters statt. Im Mesophyll fallen zahlreiche Gerbstoffzellen auf, deren zäher Inhalt mit Vanillinsalzsäure rot, mit Kaliumdichromat rotbraun und mit Eisenchlorid schwarz wird.

Aehnlich ist auch der Bau der fünf lederartigen, dunkelrotbraunen Kronenblätter, die von fünf Nervenbündeln durchzogen werden. Die äußere Epidermis zeigt Kutikularfalten, die innere ist zu Papillen ausgewachsen, Trichome fehlen, Spalten sind beiderseits vorhanden. Im kollenchymatischen Mesophyll liegen zahlreiche Gerbstoffzellen, ferner Sekretbehälter und Oxalatkristalle.

Das Filament besteht aus einem starkwandigen, axillär gestreckten Grundparenchym, in dessen Mitte der Bündelstrang läuft. Trichome, Spalten und Sekretbehälter fehlen. Die jugendliche Antherenwand (Fig. 6) besteht aus einer kleinzelligen Epidermis, unter der mehrere Lagen Parenchymzellen liegen, deren Größe von außen nach innen abnimmt. Die Innenwand der Theken bildet eine fettführende Schicht, bestehend aus quadratischen Zellen. An der reifen Anthere ist die Epidermis völlig obliteriert und das gesamte Parenchym in eine Faserschicht übergegangen, während die Tapetenzellschicht resorbiert ist (Fig. 7).

Der längliche Pollen (30 μ lang, 15 μ breit) hat eine derbe, hellgelb gefärbte und mit Längswarzen versehene Exine, eine glatte Intine und drei spaltenförmige Austrittsstellen für den Pollen (Fig. 9). Unter dem stäubenden Pollen fanden sich einzelne Pollenkörner, die stärkehaltig waren, die gewissermaßen auf dem Stärkestadium des Knospenzustandes stehen geblieben waren. Der Stärkepollen zeigte normale Größenverhältnisse.

Die Carpellblätter zeigen wenig Bemerkenswertes. In jedes Carpellblatt geht ein Gefäßbündel, nahe der Epidermis findet sich ein Kranz von Sekretbehältern und auf der Spitze des Carpelles, dort wo der Griffel ansetzt, sind zahlreiche Epidermaldrüsen, deren Köpfchen hier flache Rosetten darstellen. In jedem Fruchtblatte sind zwei epitrop-anatrope Samenknospen, die zwei Integumente besitzen. Das innere Integument ist 2—3 Zellen stark,

das äußere 4—6. Das äußere Integument erlangt zuerst seine Ausbildung, während das innere erst später nachwächst, meist aber die Mikropyle nicht erreicht (Fig. 5).

Erythroxylon Coca Lam.

Die Blütendauer der Cocasträucher des botanischen Gartens zu Bern betrug nur vier Tage. Nur wenige Zweige trugen Blüten, das Material reichte daher zu einer Entwickelungsgeschichte nicht aus. Die Blüten sind langgestielt, stehen zu 2—4 und werden von eiförmigen Deckblättchen gestützt. Fünf grünliche Kelchblätter alternieren mit fünf weißlichen Kronenblättern, die 10 Staubgefäße sind am Grunde zu einer Röhre verwachsen, der oberständige Fruchtknoten ist dreigrifflig (Fig. 10).

Das Blütenstielchen ist 5—7 mm lang. Die Epidermis ist papillös vorgewölbt und schließt ein reich durchlüftetes Rindenparenchym ein. Die Spalten sind bisweilen auf kleinen Höckern emporgehoben. Der Bündelzylinder umgrenzt ein Mark, das ebenso wie das Rindenparenchym aus gestreckten Elementen besteht. Im gesamten Parenchym finden sich monokline Einzelkrystalle von Calciumoxalat, die krystallkammerfaserartig angeordnet und mit einer verkorkten Membran umschlossen sind.

Die 1—2 mm langen Kelchblätter sind dadurch charakterisiert, daß unter der oberen Epidermis, die aus polygonalen, über den Nerven aus gestreckten und an den Blatträndern papillös vorgewölbten Zellen besteht, zwei Zellreihen dicht mit Oxalatkrystallen erfüllt sind, während unter der kleinzelligen unteren Epidermis auffallend große Sekretzellen in recht bemerkenswerter Anordnung liegen. Die Zellen bilden regelmäßige Reihen, die durch je eine Lage Parenchymzellen getrennt sind und sich nach der Spitze zu allmählich verkürzen. Auch die einzelnen Sekretzellen der gleichen Reihe sind jeweils durch eine Parenchymzelle voneinander geschieden. Diese Sekretzellen führen eine homogene, hellgelbe, in wässeriger und in alkoholischer Chloralhydratlösung selbst beim Erwärmen kaum lösliche Masse, die Gerbstoffreaktionen gibt und bei Zusatz von Schwefelsäure fettartige Tropfen austreten läßt. Die Sekretzellen führen demnach Fette und Gerbstoffe, aber kein ätherisches Oel. Ihre Membran ist weder verkorkt noch verholzt (Fig. 11 und 12).

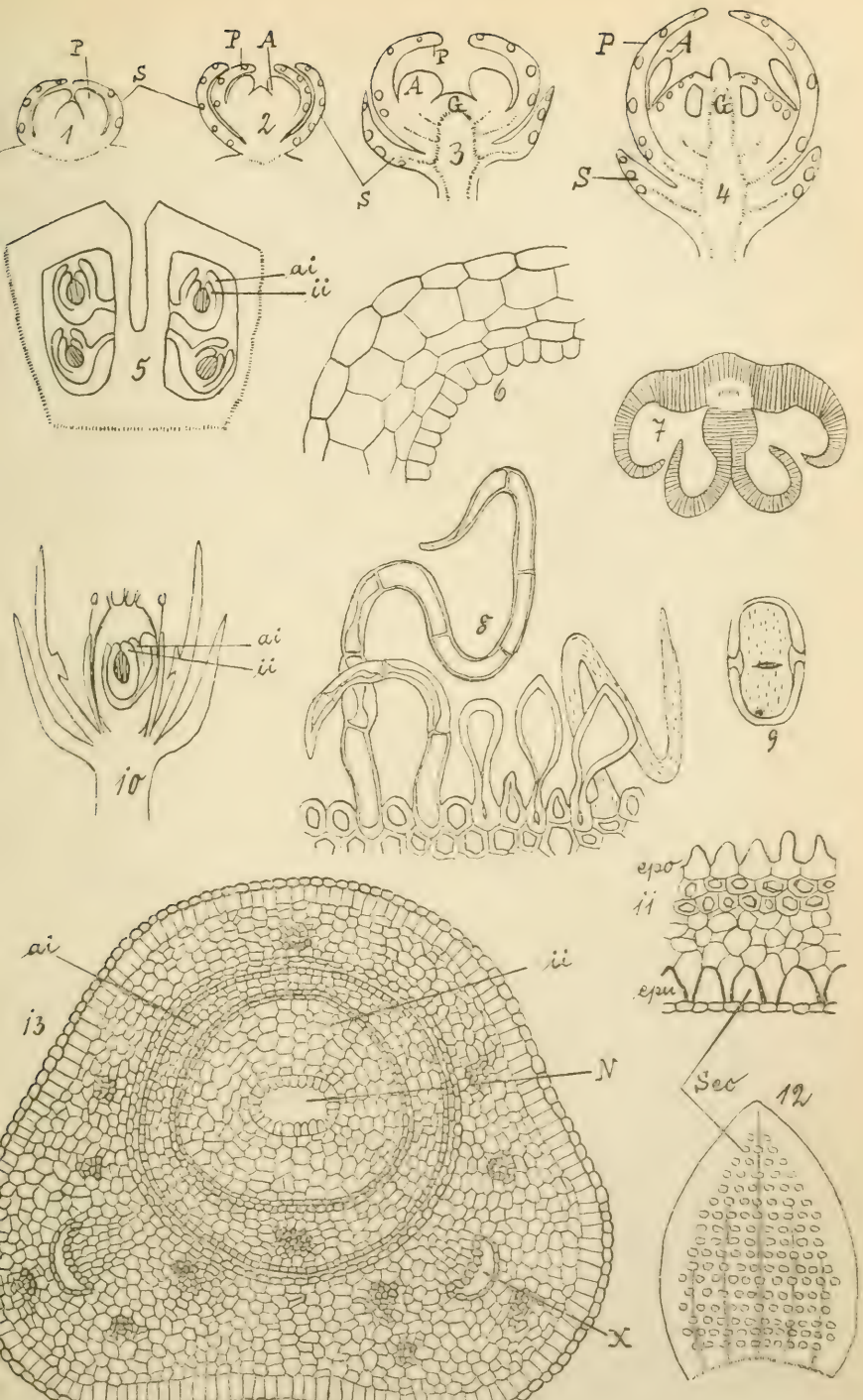
Die lineal länglichen, gelbweißen Blumenblätter sind oben stumpf, am Grunde breit genagelt. Ebenso wie beim Kelchblatt wird auch hier der Hauptnerv beiderseits von je zwei

Sekundärnerven begleitet. Auf der Oberseite sitzt jedem Kronenblatte ein zweilappiger Anhang auf. Dieser besteht aus parenchymatischem Gewebe, welches zahlreiche feine Nervenanastomosen einschließt. Die Zellen der Epidermis haben buchtigen Umriß und führen auf beiden Seiten Spalten. Die Spalten haben in der Jugend den gleichen Bau, wie die der Laubblätter. Durch nachträgliches Wachstum wird aber die Zahl der Nebenzellen bis auf sieben vermehrt; die Spalten nehmen länglichen Umriß an.

Die Staubgefäße sind ungleich lang (1—3 mm), die Filamente zu einer kurzen Röhre verwachsen. Das Filament besteht aus axillär gestreckten Parenchymzellen, im Zentrum zieht das Nervenbündel mit 8—10 kleinen Spiralgefäßen; die Epidermis trägt Papillen. Spalten fehlen. Die eiförmigen Antheren springen seitlich mit Längsspalten auf und tragen an der Spitze ein Köpfchen. Die Antherenwand ist zweischichtig, das Exothecium besteht aus quadratischen Zellen, die Kutikula ist gefaltet, das Endothecium ist als Faserzellschicht ausgebildet, eine Tapetenschicht fehlt. Der rundliche Pollen (33 μ Durchmesser) führt zahlreiche 3 μ große Stärkekörnchen und hat drei rundliche Austrittsöffnungen. Die Exine ist gelb gefärbt und glatt, die Intine derb.

Der Fruchtknoten ist der Anlage nach dreifächerig, doch kommt nur ein Fach zur Ausbildung. Die beiden anderen Fächer sind bis zur Befruchtung als kleine Hohlräume sichtbar. Die drei Griffel überragen mit ihren rundlichen Narben die Staubgefäße. In dem zur Entwickelung gelangenden Fache findet sich eine große, hängende, anatrope Samenanlage. Der Querschnitt des Fruchtknotens stellt im Umriß ein abgerundetes Dreieck mit etwas eingebuchteten Seiten dar. Nahe der Basis erscheinen die beiden unterdrückten Fächer als zwei sichelförmige Hohlräume (Fig. 13 x). Sie sind mit einer Kutikula ausgekleidet, ihre Epidermis besteht an der Außenseite aus flachen, an der Innenseite aus papillösen Zellen. Ungefähr in der Mitte liegt die zur Entwickelung gelangende Samenanlage in einem parenchymatischen Grundgewebe. Unter der kleinzelligen Epidermis des Fruchtknotens liegt eine Reihe stark radial gestreckter Zellen, die dem Inhalte nach den Sekretzellen der Kelchblätter gleichen und nach oben zu an Größe abnehmen. Ihre Membran besteht aus Zellulose.

Wie Längs- und Querschnitte ergeben, hat die Samenknospe zwei Integumente, ein dickes inneres und ein dünnes äußeres, das nur am Funiculus etwas stärker wird. Das innere Integument besteht aus 7—9 Zelllagen, die sich durch großen Fettgehalt auszeichnen. Die innere Epidermis besteht aus radial ge-


P
S
1
P
A
2
P
A
G
3
S
P
A
G
D
S
4
ai
ii
5
6
7
ai
ii
10
8
9
epo
ii
epi
ai
ii
13
N
X
Sec
12

streckten, prismatischen Zellen, die sich schon frühzeitig mit Gerbstoff anfüllen und eine Höhe von 15—20 μ besitzen, während die äußere Epidermis von flachen tangential gestreckten Elementen gebildet wird, die höchstens 8 μ hoch werden. Das äußere Integument ist 2—6 Zellen stark, wird aber an der Funicularseite bis 10 Zellen dick. Die äußere und innere Epidermis setzt sich aus tafelförmigen Elementen zusammen, die durch radiale Teilungen bald in quadratische Zellen übergehen. (Fig. 13.)

Einige nicht ganz reife Samen, die sich in einem aus dem botanischen Garten zu Saigon stammenden Samenmuster befanden, zeigen, daß im Laufe der Entwickelung beide Integumente nahezu vollständig obliterieren. Am längsten bleiben von beiden Integumenten die äußeren Epidermen erhalten. Im Endstadium der Reife obliteriert aber auch noch die äußere Epidermis des äußeren Integumentes, während die des inneren Integumentes sich zu einer 1—2 reihigen, netzförmig verdickten Sklereidenschicht entwickelt, die die einzige im reifen Samen noch erhaltene Zellreihe der Integumente darstellt, und den wesentlichen Bestandteil der leicht zerbrechlichen Samenschale bildet. Daher wird auch der Same durch ein starkes Mesokarp geschützt, das sich aus 3—5 Reihen Sklereiden und aus zwei Reihen bastfaserartigen Querzellen aufbaut.

Figurenerklärung.

Pilocarpus pennatifolius. (Fig. 1—9.)

Fig. 1—4. Entwickelungsstadien der Blüte.
„ 5. Längsschnitt durch die Fruchtblätter, die Samenknospen haben zwei Integumente.
„ 6. Antherenwand im jugendlichen Stadium.
„ 7. Trichome von der Basis der Blütenachse.
„ 8. Pollen.

Erythroxylon Coca. (Fig. 10—13.)

Fig. 10. Längsschnitt der Blüte.
„ 11. Querschnitt des Kelchblattes.
„ 12. Lupenbild der Unterseite eines Kelchblattes, die Anordnung der subepidermalen Sekretzellen zeigend.
„ 13. Querschnitt durch den Fruchtknoten.

A = Antheren, ai = äußeres Integument, epo = obere Epidermis, epu = untere Epidermis, G = Gynäceum, ii = inneres Integument, N = Nucellus, P = Petala, S = Sepala, Sec = Sekretzellen.

Mitteilungen aus der chemisch-pharmazeutischen Abteilung des chemischen Universitäts-Laboratoriums (Prof. Naumann) zu Gießen.

3. Ueber Eisenseifen.

Von K. Feist und stud. pharm. W. Auernhammer.

(Eingegangen den 27. VIII. 1910.)

Auf Veranlassung des Deutschen Apotheker-Vereins (Spezialitätenunternehmen) hat sich der eine von uns mit der Ausarbeitung einer Prüfungsvorschrift für Eisenlebertran beschäftigt. Hierbei zeigte sich, daß selbst ein sorgfältig bereitetes Präparat einen zu geringen Eisengehalt aufwies. Wir haben diese Ursache festzustellen versucht, indem wir uns selber mit der Darstellung von Eisenlebertran beschäftigten. Bevor wir aber hierauf eingehen, wollen wir in Kürze angeben, nach welchen verschiedenen Vorschriften dieses Präparat bisher bereitet wurde.

Als ältestes Verfahren dürfte das anzusehen sein, wonach Eisenfeilspäne mit Lebertran digeriert wurden. Die Menge des hierbei in Lösung gehenden Eisens war infolge des schwankenden Gehaltes an Fettsäuren im Tran eine sehr verschiedene. Exakter wurde die Dosierung, als an Stelle von metallischem Eisen wasserfreies Eisenchlorid Verwendung fand. Um aber die unangenehmen Eigenschaften des Ferrichlorids zu vermeiden, ersetzte man dieses durch Ferribenzoat. In dem Ergänzungsbuch zum Deutschen Arzneibuch vom Jahre 1891 ist ein Eisenlebertran aufgeführt, der 1% dieses Benzoats enthält. Da aber letzteres zu etwa 87% aus Benzoesäure besteht, waren in jedem Eßlöffel des Präparates 0,14 g davon enthalten. Wenn auch Benzoesäure in einzelnen Früchten, die häufig genossen werden, vorkommt, so mußten so erhebliche Mengen doch vermieden werden, wenigstens solange, als ihre Unschädlichkeit noch nicht erwiesen war.

Von diesen Erwägungen ausgehend, verließ man das Benzoat wieder, um zu den Eisensalzen der Fettsäuren zurückzukehren, die in den Fetten der Nahrungsmittel enthalten sind und schon in dem nach der ältesten Vorschrift bereiteten Eisenlebertran vorlagen. Das Ergänzungsbuch vom Jahre 1906 läßt daher aus Oelseife durch Versetzen mit Eisenchlorid eine Eisenseife bereiten, die in Lebertran zu lösen ist. Ein uns gelieferter nach dieser Vorschrift

mit Sorgfalt bereiteter Eisenlebertran enthielt aber anstatt 0,2% nur 0,035% Eisen. Wir stellten daher selbst das Präparat nach dieser Vorschrift her und fanden, daß die Eisenseife sich nur unvollkommen löste. Außerdem machte deren Reingewinnung infolge ihrer salbenartigen, schmierigen Beschaffenheit gewisse Schwierigkeiten. Wir suchten daher eine feste Eisenseife darzustellen.

Wie ein Vorversuch lehrte, lieferte die Stearinsäure eine solche. Wir verwandten dazu eine Handelsstearinsäure, deren Schmelzpunkt bei 55° lag. Es war mithin ein Präparat, das vermutlich stark mit Palmitinsäure verunreinigt war.

Wir lösten 14,0 g davon und 2,2 g Natriumhydroxyd in 200,0 g Wasser und setzten zu der fast erkalteten Lösung unter Umschwenken 10,0 g offizinelle Eisenchloridlösung, die mit 100,0 g Wasser verdünnt war. Hierbei wurde ein fleischfarbener, nahezu pulveriger Niederschlag erhalten, der leicht abfiltriert und mit Wasser ausgewaschen werden konnte. Dieses Präparat besaß demnach zunächst wesentlich vorteilhaftere Eigenschaften, als die nach Vorschrift des Ergänzungsbuches erhaltene Eisenseife. Leider löste es sich in fetten Oelen und auch in Chloroform nur beim Erwärmen auf, um sich beim Erkalten zum großen Teil wieder abzuscheiden. Es war daher zur Bereitung eines Eisenlebertrans nicht zu verwenden. Immerhin suchten wir festzustellen, ob unser Präparat, da ein Ferristearat bisher noch nicht beschrieben worden war, der Zusammensetzung eines solchen entsprach. Wir führten zu dem Zwecke eine Eisenbestimmung aus. Es wurden dazu 1,0145 g verbrannt, die 0,1109 g Fe_2O_3 = 0,0776 g Fe lieferten. Das Präparat enthielt mithin 7,65% Eisen. Da Ferristearat 6,2% und Ferripalmitat 6,8% Eisen enthält, liegt vermutlich ein sehr palmitinsäurereiches Präparat vor, das vielleicht noch kleine Mengen von kohlenstoffärmeren Fettsäuren enthält. Der Schmelzpunkt wurde zu 103° gefunden.

Hiermit wurde verständlich, daß die nach Vorschrift des Ergänzungsbuches bereitete Eisenseife sich nicht vollkommen in Lebertran gelöst hatte. Sie hatte zum Teil aus den Eisensalzen fester Fettsäuren bestanden. Wir suchten daher ein reines Ferrioleat unter Verwendung von reiner Oelsäure darzustellen.

Es wurden 2,2 g Natriumhydroxyd in 10,0 g Wasser gelöst, mit 14,0 g reiner Oelsäure verrieben und 10,0 g offizinelle Eisenchloridlösung hinzugegeben. Der gleichmäßigen Mischung wurde das gebildete Ferrioleat mit Aether entzogen, die Lösung durch Schütteln mit Natriumsulfat entwässert und der Aether wieder abdestilliert. Der Rückstand besaß salbenartige Beschaffenheit, war leicht und schon in der Kälte löslich in Aether, Chloroform und fetten

Oelen. Er besaß also die zur Bereitung eines Eisenlebertrans erforderlichen Eigenschaften.

Es fragte sich nun, ob das gewonnene Präparat auch konstante Zusammensetzung besaß, d. h., ob ein Ferrioleat entstanden war. Um das zu ermitteln, wurde zunächst wieder eine Eisenbestimmung ausgeführt

Dabei lieferten 0,4400 g 0,0382 g Fe_2O_3 = 0,0267 g Fe = 6,1% Fe.

Gefunden:	Berechnet für $(C_{17}H_{33}COO)_3Fe$:
Fe 6,1	6,2%

Demnach schien das bisher noch nicht rein dargestellte Ferrioleat entstanden zu sein. Immerhin konnte der Eisengehalt ein zufälliger sein. Es konnte sich auch um eine kolloidale Eisenhydroxydlösung handeln. Es war daher notwendig, noch die Molekulargröße*) des Präparates festzustellen. Sie wurde mit Hilfe der Siedemethode ermittelt. Dabei erhöhten 1,7181 g den Siedepunkt von 10,7 g Benzol um 0,44°, woraus sich ein Molekulargewicht von 970,9 ergibt. Da das Ferrioleat die Molekulargröße 899,6 besitzt, dürfte in der Tat ein solches entstanden sein.

Nach diesen Feststellungen handelte es sich nun darum, ein für die Praxis geeignetes Verfahren zur Bereitung von Ferrioleat bezw. Eisenlebertran zu finden.

Die einfachste Methode, Ferrum oleinic., das bei Merck zu haben ist, in Oel zu lösen, war nicht anwendbar, weil nur ein kleiner Teil davon in Lösung ging. Reine Oelsäure kam ihres hohen Preises wegen nicht in Betracht. Wir haben darauf aus Oelsäure, die den Anforderungen des Ergänzungsbuches entspricht, Ferrioleat dargestellt und auch ein Verfahren gefunden, nach dem man es aus

*) Anm.: Zur Uebung sollte zunächst das Molekulargewicht des Acetanilids in Benzol ermittelt werden. Dabei erhöhten 0,945 g den Siedepunkt von 23,8 g Benzol um 0,755°. Hieraus ergibt sich eine Molekulargröße von 257,6. Das Molekulargewicht des Acetanilids beträgt aber nur 135,0; das Acetanilid besitzt mithin unter diesen Bedingungen annähernd die doppelte Molekulargröße, wie auch E. Beckmann [Ztschr. f. physik. Chem. 6, 441 (1890)] gefunden hat.

Bei einer weiteren Bestimmung sollte festgestellt werden, ob bei einer höheren Konzentration ein noch größeres Molekulargewicht gefunden wird. Tatsächlich lieferten 1,9107 g Acetanilid in 12,7 g Benzol gelöst eine Siedepunktserhöhung von 1,02°, was einem Molekulargewicht von 394,79 entspricht. Es ist daher anzunehmen, daß mit der Höhe der Konzentration auch das Molekulargewicht des Acetanilids steigt und nicht nur die zweifache Größe erreicht.

technischer Oelsäure bereiten kann. Es zeigte sich aber schließlich, daß alle diese Präparate, selbst das aus reiner Oelsäure gewonnene, für den vorliegenden Zweck ungeeignet sind, da ihnen ein unangenehmer, von der Oelsäure herrührender Geschmack anhaftet. Wir haben darauf Eisenseifen aus verschiedenen Oelen dargestellt und gefunden, daß diese sich wesentlich anders verhalten, daß sie nur einen, den betreffenden Oelen eigentümlichen Geschmack besitzen.

Als Oele kamen nur solche in Betracht, die keine oder nur geringe Mengen fester Fettsäuren enthalten. Wir verwendeten Leinöl, Sesamöl, Mandelöl, Rizinusöl und Lebertran. Von diesen erwiesen sich die Eisenseifen des Leinöls, Sesamöls und Mandelöls als recht geeignet. Sie waren leichtlöslich in Lebertran und besaßen den Geschmack des Ausgangsmaterials. Daraus geht aber hervor, daß die dazu verwendeten Oele selbst von bester Beschaffenheit sein müssen.

Am billigsten ist die aus Leinöl bereitete Eisenseife. Sie unterliegt jedoch ebenso wie das Leinöl selbst der Firnisbildung; sie muß daher und auch der daraus bereitete Eisenlebertran unter Luftabschluß aufbewahrt werden.

Die Eisenseife des Sesamöls ist der aus Mandelöl gewonnenen ähnlich. Infolge der Preisverschiedenheit dürfte daher das Sesamöl vorzuziehen sein.

Die Eisenseife des Rizinusöls ist von dickflüssiger Beschaffenheit. Sie zeigt die Eigentümlichkeit, in Aether leicht, aber in Lebertran nicht löslich zu sein.

Die Eisenseife des Lebertrans würde den Vorteil bieten, daß in den Eisenlebertran außer Eisen keine fremden Bestandteile gelangen würden. Sie ist jedoch in Oel nur teilweise löslich und zeigt den Geschmack des Lebertrans in zu aufdringlicher Weise.

Für die Praxis würden daher die Eisenseifen des Leinöls, Sesamöls und Mandelöls in Frage kommen.

Das Mandelöl ist bereits in der Vierteljahresschrift für praktische Pharmazie 6, 182 (1909) als Ausgangsmaterial empfohlen worden. Die dort angegebene Vorschrift zur Bereitung der Eisenseife hat sich als sehr zweckmäßig erwiesen, so daß sie, mit geringen Abänderungen hier wiederholt werden soll:

„Ol. Lini (Sesami, Amygdalar.)	140,0
Liqu. Kal. caust. (25%)	107,0
Spiritus	30,0
Liqu. Ferri sesquichlor.	100,0
Aether	250,0
Aq. destill.	q. s.
Ol. Jecor. Aselli . . . . . ad	1000,0

Aus einem der Oele, Kalilauge, Spiritus und Wasser werden 350,0 Kaliseife hergestellt, die in 1500,0 Wasser gelöst und mit der Mischung der Ferrichloridlösung mit 500,0 Wasser versetzt wird. Den nach Verlauf einer Stunde abgeschiedenen Niederschlag löst man in Aether, entwässert die Lösung durch Schütteln mit trockenem Natriumsulfat, dunstet oder destilliert den Aether ab und löst die Eisenseife im Lebertran."

Der Eisengehalt des so gewonnenen Präparates beträgt etwa 1%. Er ist durch Veraschung von 20,0 zu ermitteln, sodaß alsdann verdünntere Lösungen hergestellt werden können.

Da der Eisengehalt aller dieser Eisenseifen nur etwa 6% beträgt, so haben wir nach anderen öllöslichen Salzen gesucht, die eisenreicher sind.

Nachdem wir eine große Zahl von unschädlichen mehrbasischen Säuren, Oxysäuren und Amidosäuren als ungeeignet befunden hatten, kehrten wir zu den Säuren der Fettsäurereihe zurück und fanden, daß auch die Salze der Anfangsglieder, dargestellt durch Umsetzen von wasserfreiem Ferrichlorid in ätherischer Lösung mit dem Natriumsalze der betreffenden Säure, in Oel nicht unlöslich sind, und daß ihre Löslichkeit mit der Zahl der Kohlenstoffatome zunimmt. Störend wirkte aber ihre geringe Haltbarkeit. Besonders die kohlenstoffärmsten zeigen die Neigung, bei Gegenwart von Wasser unter teilweiser Abspaltung der Säuren in unlösliche basische Salze überzugehen.

Wir haben ferner noch, um ein heller gefärbtes öllösliches Eisensalz zu gewinnen, das Ferrooleat dargestellt, obwohl es von Schön[1]) als rotbrauner, zusammengeballter Niederschlag beschrieben wird. Wir erhielten auch durch Zusatz von oxydfreiem Ferrosulfat zu einer Oelseifenlösung einen graugrünen, in Aether löslichen Niederschlag, die Lösung nahm aber bald eine ähnliche Färbung an, wie die des Ferrioleats.

[1]) Annalen 243, 266 (1888).

Mitteilungen aus der chemisch-pharmazeutischen Abteilung des chemischen Universitäts-Laboratoriums (Prof. Naumann) zu Gießen.

4. Ueber Liquor Aluminii acetici.

Von K. Feist und stud. pharm. M. Hochstätter.

(Eingegangen den 27. VIII. 1910.)

Die außerordentlich zahlreichen Publikationen über Liquor Aluminii acetici weisen darauf hin, daß dies ein Präparat ist, daß häufig zu Beanstandungen Veranlassung gibt, also recht verbesserungsbedürftig ist. Die darauf bezügliche Literatur ist in sehr vollständiger Weise von A. Sartorius[1]) zusammengestellt worden. Hieraus und aus den darauf folgenden Arbeiten der letzten Jahre geht meist das Bestreben hervor, unter Beibehaltung der im Arzneibuche angegebenen Vorschrift ein brauchbares Präparat herzustellen. Ist dies nun überhaupt möglich? Wenn wir annehmen, daß die zu verwendenden Substanzen ganz rein sind, so ist die vom Arzneibuche vorgeschriebene Menge Calciumkarbonat nicht ausreichend, um alle Schwefelsäure des Aluminiumsulfats als Calciumsulfat zu fällen. Es müßten an Stelle von 13 Teilen 13,5 Teile Verwendung finden. Unter diesen Umständen muß also eine kleine Menge Aluminiumsulfat unverändert in Lösung bleiben. Da aber Calciumsulfat nicht unlöslich ist, so wird auch zugleich eine gesättigte Gipslösung vorliegen, die unter Umständen, abhängig von der Aufbewahrungstemperatur, Gips zur Abscheidung bringt. Während nun das Arzneibuch eine zu geringe Menge verwenden läßt, schlagen Sartorius[2]) und auch andere, z. B. Beysen[3]), einen Ueberschuß an Calciumkarbonat vor. Hierdurch muß sich Calciumacetat bilden, das neben dem Calciumsulfat als weitere Verunreinigung in dem Präparate enthalten ist. Nun wird bekanntlich die Haltbarkeit von kolloidalen Lösungen wie Liquor Aluminii acetici[4]) durch die Anwesenheit ionenbildender Salze verringert; es ist daher durchaus wünschenswert, diese Verunreinigungen auszuschließen. Weiterhin wird aber hier-

[1]) Apoth.-Ztg. 1907, 568.
[2]) l. c.
[3]) Pharm. Ztg. 1904, 924.
[4]) Bobertag, Feist, Fischer. Ber. 1908, 3676.

durch die Prüfung des Präparates erschwert, weil das Arzneibuch deren Vorhandensein weder qualitativ noch quantitativ berücksichtigt. Das Präparat kann sogar mit einer größeren Menge Calciumacetat verfälscht sein, ohne daß die Verfälschung durch die Prüfungsmethode des Arzneibuches erkennbar ist.

Um aber ein haltbares und zugleich kontrollierbares Präparat zu gewinnen, ist es daher notwendig, es frei von Verunreinigungen darzustellen, also eine Lösung zu bereiten, die nichts anderes als $\frac{1}{3}$ basisches Aluminiumacetat enthält.

Ein Salz von dieser Zusammensetzung kann, da es in trockenem Zustande nicht haltbar ist, nur in Form von Lösung gewonnen werden. Eine solche erhält man durch Auflösen von reinem Aluminiumhydroxyd in der berechneten Menge Essigsäure. Um aber in den Besitz eines löslichen Aluminiumhydroxyds zu kommen, müßte es stets frisch durch Fällen von Aluminiumsalzlösungen gewonnen werden. Es ist aber außerordentlich schwierig, dieses voluminöse Hydroxyd[1]) rein zu erhalten, deshalb ist dieser Weg nicht empfehlenswert. Man müßte daher unter Anlehnung an das vom Arzneibuche vorgeschriebene Verfahren ein Element verwenden, dessen Sulfat eine geringere Löslichkeit besitzt als das des Calciums. Hierbei kommen das Blei, Strontium und Baryum in Betracht.

Am geeignetsten müßte das Strontium erscheinen, da dessen Salze[2]) nicht giftiger sind als die des Calciums; dessen Verwendung verbietet aber der hohe Preis des Strontiumkarbonats. Es kommt mithin nur das Blei-[3]) und das Baryumkarbonat[4]) in Betracht.

---

[1]) W. Bruns. Pharm. Ztg. 1905, 411. Hier wird dieses Verfahren als besonders vorteilhaft empfohlen. 1 kg des Liquors soll danach nur 0,25 M kosten. Anscheinend ist hierbei aber die Arbeit und das Wasser nicht mit in Rechnung gesetzt worden.

[2]) Kunkel, Handbuch der Toxikologie 1901.

[3]) E. Schmidt, Lehrbuch der pharm. Chemie II., 1901, 395. Hier finden zur Bereitung eines Liquors für äußerliche Zwecke Kalialaun und Bleiacetat Verwendung.

[4]) a) Glücksmann, Pharm. Ztg. 1892, 303, empfiehlt bereits die Verwendung von Baryumkarbonat. Er läßt aber das Aluminiumsulfat erst in umständlicher Weise aus Alaun bereiten und glaubt außerdem, daß ein Gehalt an gelöstem Gips die Haltbarkeit des Liquors vergrößere. — b) Grüning, Pharm. Ztg. 1909, 434, empfiehlt einen Zusatz von Baryumacetat zum fertigen Liquor, um das nach seiner Ansicht störend wirkende Calciumsulfat in Calciumacetat zu verwandeln. — c) E. Schmidt, Lehrbuch der pharm. Chemie II., 1901, 395. Zur Bereitung einer neutralen Aluminiumacetatlösung wird die Umsetzung von Aluminiumsulfat mit Baryumacetat empfohlen.

Von diesen verdient wegen der geringeren Löslichkeit des Sulfats, die praktisch = 0 zu setzen ist, das Baryum den Vorzug. Ein Ueberschuß an Baryumkarbonat, der zur Bildung von Baryumacetat führen würde, muß aber wegen dessen Giftigkeit unter allen Umständen vermieden werden. Wenn man daher das Präparat unter Verwendung von Baryumkarbonat in exakter Weise bereiten wollte, so müßte man den Wert des Aluminiumsulfats, das der Verwitterung ausgesetzt ist, und den des Baryumkarbonats vorher genau bestimmen. Für den vorliegenden Fall würde es genügen, wenn vom Aluminiumsulfat eine Gesamtschwefelsäurebestimmung nach Umsetzen mit Chlorbaryum, durch Titration mit $^n/_1$ Kalilauge unter Verwendung von Phenolphthalein als Indikator ausgeführt würde. Das Baryumkarbonat wäre auf Reinheit zu prüfen, ferner mit $^n/_1$ Salzsäure im Ueberschuß zu versetzen und unter Verwendung von Methylorange als Indikator mit $^n/_1$ Kalilauge zurückzutitrieren. Aus den gewonnenen Werten müßten die Mengen der beiden Substanzen berechnet werden. Auf diese Weise würde man eine völlig reine Lösung von $^1/_3$ basischem Aluminiumacetat erhalten. Es hat sich aber gezeigt, daß es für praktische Zwecke ausreichend ist, wenn der Liquor Aluminii acetici eine kleine Menge Aluminiumsulfat enthält, das in dem nach der jetzigen Vorschrift bereiteten auch vorhanden ist. Auf diese Weise wird die Gefahr, ein lösliches Baryumsalz in das Präparat hineinzubringen, vermieden.

Wir schlagen daher vor, den Liquor Aluminii acetici nach folgender Vorschrift zu bereiten: 30 Teile Aluminiumsulfat werden in 80 Teilen Wasser gelöst und in die Lösung eine Anreibung von 26 Teilen Baryumkarbonat mit 20 Teilen Wasser allmählich unter Umrühren eingetragen. Darauf werden in der gleichen Weise 36 Teile verdünnte Essigsäure zugesetzt und das Ganze unter bisweiligem Umrühren 8 Tage lang an einem kühlen Orte stehen gelassen. Dann läßt man gut absetzen und trennt die klare Flüssigkeit, die durch Verdünnen mit Wasser auf das richtige spezifische Gewicht zu bringen ist, von dem Niederschlage. Das fertige Präparat enthält also, ebenso wie das nach der jetzigen Vorschrift bereitete, eine kleine Menge Aluminiumsulfat; es ist aber frei von sonstigen Verunreinigungen. Es hat den Vorzug, unverändert haltbar zu sein und auf seinen Wert geprüft werden zu können, vorausgesetzt, daß es mit der Vorsicht, die bei kolloidalen Lösungen nötig ist, behandelt wird. Die Prüfung des Präparates hat zunächst in der vom Arzneibuche vorgeschriebenen Weise zu erfolgen. Als neu wäre eine Prüfung auf Baryumacetat durch Zusatz von verdünnter Schwefelsäure, ferner eine Säurebestimmung, wie sie bereits in der Realenzyklopädie der gesamten

Pharmazie vom Jahre 1889 angegeben ist, aufzunehmen. Diese Titration ist möglich, da sich der Liquor hierbei wie freie Essigsäure verhält; ferner, da die Zusammensetzung des Präparates nach der vorgeschlagenen Darstellungsmethode eine exakte Wertbestimmung ermöglicht, eine Bestimmung des Abdampf- und Glührückstandes. Theoretisch müßten bei einem Gehalt von 7,5—8% $^1/_3$ basischem Aluminiumacetat für 20 g Liquor 18,5—19,7 ccm $^n/_1$ Kalilauge verbraucht werden. Gefunden wurde unter obigen Bedingungen nach dem Verdünnen mit der mehrfachen Menge destilliertem Wasser und nach Zusatz einiger Tropfen Phenolphthaleinlösung:

1. 19,2 ccm $^n/_1$ KOH,
2. 19,2 ccm $^n/_1$ KOH,
3. 19,1 ccm $^n/_1$ KOH.

Die Bestimmung des Abdampfrückstandes von 10 g des Präparates ergab folgende Werte:

Nach dem neuen Verfahren bereitet Spez. Gew. 1,048	Handelspräparat Spez. Gew. 1,044 (Arzneibuchmethode)
1. 0,873 g	0,820 g
2. 0,863 g	0,816 g
3. 0,857 g	0,826 g
4. 0,868 g	0,826 g

Es dürfte demnach ein Abdampfrückstand von 0,75—0.90 = 7,5—9% zulässig sein.

Die Bestimmung des Glührückstandes, ausgeführt durch Veraschen des Abdampfrückstandes, ergab:

Nach dem neuen Verfahren bereitet Spez. Gew. 1,048	Handelspräparat Spez. Gew. 1,044 (Arzneibuchmethode)
1. 0,337 g	0,300 g
2. 0,336 g	0,315 g
3. 0,337 g	0,314 g

Darnach dürfte ein Glührückstand von 0,29—0,35 = 2,9—3,5% zu verlangen sein.

Wie sich gezeigt hat, ist das so bereitete Präparat unverändert haltbar. Es müssen nur Bedingungen eingehalten werden, die die Natur dieser kolloidalen Lösung verlangt. Es ist daher jede Erhitzung oder Ausfrieren[1]) des Liquors zu vermeiden. Sodann hat die Aufbewahrung in Glasgefäßen zu erfolgen, die kein Alkali an die Lösung abgeben, also am besten in Flaschen aus Jenenser oder Kaliglas.

[1]) Kühl, Pharm. Ztg. 1908, 582.

Mitteilung aus dem pharmazeutischen Institut der Universität Straßburg i. E.

Titrimetrische Bestimmung der Blausäure besonders in und neben Benzaldehydcyanhydrin.

Von L. Rosenthaler.

(Eingegangen den 5. IX. 1910.)

Untersuchungen verschiedener Art, über die später berichtet werden mag, ließen es mir wünschenswert erscheinen, außer den bisher bekannten Methoden zur Bestimmung von Blausäure in und neben Benzaldehydcyanhydrin noch eine andere zu besitzen. Ich habe deshalb Versuche darüber angestellt, ob sich die von Andrews[1]) herrührende acidimetrische Bestimmung der Blausäure (und einfacher Cyanide) zu oben genanntem Zweck verwenden läßt.

Die Andrews' sche Methode beruht auf der Gleichung:

$$HgCl_2 + 2\,HCN = Hg(CN)_2 + 2\,HCl.$$

An Stelle der praktisch nicht dissoziierten, auf den angewandten Indikator (p-Nitrophenol) nicht reagierenden Blausäure entsteht die stark dissoziierte Salzsäure, die in üblicher Weise titriert werden kann. Andrews läßt die zu titrierende Lösung verdünnen, bis sie höchstens 1% Blausäure enthält. Dann wird nach Zusatz von zwei Tropfen einer gesättigten wässerigen Lösung von p-Nitrophenol mit $^{N}/_{10}$ Säure oder Lauge neutralisiert, ein Ueberschuß an Sublimatlösung hinzugegeben und nach längerer Zeit (15 Minuten bis eine Stunde, in einem Versuch nach drei Stunden) mit $^{N}/_{10}$ Kalilauge zurücktitriert. Aus obiger Gleichung ist ersichtlich, daß ein Aequivalent Blausäure ein Aequivalent Salzsäure frei macht. Daraus folgt:

27,018 g	HCN	= 1 l $^{N}/_{1}$ HCl	= 1 l $^{N}/_{1}$ KOH
2,7018 g	HCN		= 1 l $^{N}/_{10}$ KOH
2,7018 mg	HCN		= 1 ccm $^{N}/_{10}$ KOH

Es war wohl in erster Linie die lange Dauer der Titration, die einer allgemeineren Anwendung des Andrews'schen Ver-

[1]) Americ. Chemic. Journ. XXX (1903), S. 190.

fahrens entgegenstand. Ich habe indes gefunden, daß man in ganz kurzer Zeit ebensogute Ergebnisse erhält. An Stelle des p-Nitrophenols habe ich dann noch Jodeosin in bekannter Weise verwendet, weil bei den Versuchen mit Benzaldehydcyanhydrin die Umschläge mit Jodeosin deutlicher waren.

Zur Titration sind unter diesen Umständen erforderlich:

1. $^{N}/_{10}$ Kalilauge und $^{N}/_{10}$ Schwefelsäure.
2. Jodeosin (0,2%ige weingeistige Lösung) nebst Aether.
3. Sublimatlösung.

Die von mir angewandte Lösung enthielt (ungefähr der Verbindung $HgCl_2 + 2\,NaCl$ entsprechend) 27,1 g Sublimat und 11,7 g Kochsalz in 500 g Wasser gelöst. Sie wurde gegen Jodeosin neutralisiert.

Zur Bestimmung der Blausäure geht man dann folgendermaßen vor: Die zu untersuchende Lösung wird unter Verwendung von Jodeosin und Aether neutralisiert, d. h. mit Lauge oder Säure versetzt, bis die wässerige Flüssigkeit gerade noch Rosafärbung zeigt. Dann wird Sublimatlösung hinzugefügt und sofort unter Umschütteln mit der Lauge titriert, bis sich die wässerige Flüssigkeit wieder färbt. Ob man von Anfang an genügend Sublimatlösung hinzugefügt hatte, erkennt man daran, daß die wässerige Flüssigkeit nach dem Eintreten der Rosafärbung sich auf Zusatz einiger Tropfen Sublimatlösung nicht mehr entfärbt. Tritt dies aber ein, so setzt man mehr Sublimatlösung hinzu und titriert nochmals mit Kalilauge. Hat man zufälligerweise einmal mit letzterer übertitriert, so gibt man einen Ueberschuß von Säure hinzu und titriert wieder mit Kalilauge zurück. Am Endresultat wird dadurch nichts geändert. Die Kontrollbestimmungen wurden nach Denigès oder Volhard ausgeführt und ergaben befriedigende Uebereinstimmung. Auch die Wiederholung der einzelnen Versuche ergab nie andere Abweichungen, als sie durch Ablesefehler bedingt sind.

Angewandt HCN-Lösung	Berechnet HCN	Verbraucht $^{N}/_{10}$ KOH	Gefunden HCN	Differenz HCN
5 ccm 0,3533%ig	17,66 mg	6,35 ccm	17,15 mg	— 0,55 mg
7,7 „ 0,3533%ig	27,20 „	10,10 „	27,29 „	+ 0,09 „
7,3 „ 0,3533%ig	25,78 „	9,50 „	25,67 „	— 0,11 „
15,5 „ 0,3533%ig	54,76 „	20,30 „	54,85 „	+ 0,09 „
18 „ 0,3533%ig	63,59 „	23,55 „	63,63 „	+ 0,04 „
10 „ 0,8943%ig	89,43 „	33,05 „	89,29 „	— 0,15 „
15 „ 0,8943%ig	134,15 „	49,55 „	133,87 „	— 0,28 „

Bestimmung der Gesamt-Blausäure in Flüssigkeiten, die freie Blausäure und Benzaldehydcyanhydrin enthalten.

Zur Ausführung derartiger Bestimmungen geht man in folgender Weise vor: Die Flüssigkeit wird wiederum gegen Jodeosin neutralisiert. Dann gibt man einen Ueberschuß von $^{N}/_{10}$ Kalilauge hinzu, schüttelt eine Minute kräftig durch und ebensolange nach dem nunmehr erfolgenden Zusatz der Sublimatlösung. Man gibt darauf Säure bis zur Entfärbung hinzu und titriert zuletzt wieder mit Lauge bis zum Endpunkt.

Hat man Lösungen, deren Gehalt an Gesamt-Blausäure ungefähr bekannt ist, wie z. B. Bittermandelwasser, dann ist es leicht, von vornherein die notwendigen Mengen von Sublimat und Lauge zu berechnen. Hat man es jedoch mit Lösungen völlig unbekannter Stärke zu tun, so ist nachstehendes zu beachten. Nach dem Zusatz der Sublimatlösung muß die wässerige Flüssigkeit stark rot bleiben. Entfärbt sie sich, so war zu wenig Kalilauge zugesetzt. Man muß also nochmals von letzterer hinzufügen, dann aber vor dem Zurücktitrieren fünf Minuten schütteln. In allen Fällen, in denen man es mit Lösungen von auch nicht ungefähr bekannter Stärke zu tun hat, ist es ratsam, nach Beendigung der Titration nochmals Lauge und Sublimatlösung hinzuzusetzen und nach fünf Minuten langem Schütteln nochmals zu titrieren. Bei der Kontrollbestimmung kann man dann sofort die nötige Menge Sublimat (ein Ueberschuß schadet nichts) und ca. 5—10 ccm mehr als die notwendige Menge Lauge hinzusetzen. Die Berechnung erfolgt auf Grund der Formeln:

$$HCN + KOH = KCN + H_2O$$
$$C_6H_5CHOHCN + KOH = KCN + C_6H_5CHO + H_2O$$
$$2\,KCN + HgCl_2 = Hg(CN)_2 + 2\,KCl.$$

Jeder verbrauchte Kubikzentimeter $^{N}/_{10}$ Lauge entspricht somit 2,7018 mg Gesamt-Blausäure.

Angewandt Lösung von HCN und $C_6H_5CHOHCN$ mit Gesamt-HCN	Berechnet HCN	Verbraucht $^{N}/_{10}$ KOH	Gefunden HCN	Differenz HCN
10 ccm 0,1756%ig	17,56 mg	6,55 ccm	17,69 mg	+ 0,13 mg
20 „ 0,3990%ig	79,80 „	29,65 „	80,11 „	+ 0,31 „
2,7 „ 0,2443%ig	6,60 „	2,50 „	6,75 „	+ 0,15 „
11,5 „ 0,2443%ig	28,82 „	10,55 „	28,50 „	— 0,32 „
13,2 „ 0,2443%ig	32,25 „	11,70 „	31,63 „	— 0,62 „

Bittermandelwasser.

25 ccm Bittermandelwasser werden gegen Jodeosin (mit Aether) neutralisiert und mit 15 ccm $^{N}/_{10}$ Lauge eine Minute lang kräftig geschüttelt. Dann Zusatz von 5 ccm Sublimatlösung und nochmaliges ebensolanges Schütteln. Weitere Titration mit Säure und Lauge, wie oben angegeben. Man kann natürlich statt 25 ccm Bittermandelwasser auch 50 ccm nehmen und die Menge der zuzusetzenden Flüssigkeiten ebenfalls verdoppeln. Die Titration wurde mit drei verschiedenen Wässern durchgeführt.

I. Angewandt 50 ccm. Verbraucht 18,65 ccm Lauge = 50,39 mg HCN = 0,110%. Dasselbe nach Denigès: Verbraucht 9,3 ccm $^{N}/_{10}$ Silbernitratlösung = 50,25 mg HCN = 0,108% HCN.

II. Angewandt 25 ccm. Verbraucht: 9,1 ccm Lauge = 24,59 mg HCN = 0,101%. Nach Denigès: Verbraucht 4,55 ccm $^{N}/_{10}$ Silbernitratlösung = 24,59 mg HCN = 0,101%.

III. Angewandt 25 ccm. Verbraucht 9,1 ccm Lauge = 24,59 mg HCN = 0,101%. Nach Denigès: Verbraucht 4,525 ccm $^{N}/_{10}$ Silbernitratlösung = 24,45 mg HCN = 0,100%.

Freie Blausäure neben Benzaldehydcyanhydrin.

Obgleich Benzaldehydcyanhydrin sich ebensowenig unmittelbar mit Sublimat umsetzt als mit Silbernitrat, so ist es doch nicht möglich, die freie Blausäure etwa so zu bestimmen, daß man zu der neutralisierten Lösung Sublimat hinzugibt und mit Alkali titriert. Man erhält in diesem Fall immer zu hohe Resultate, offenbar deswegen, weil durch das einfallende Alkali auch immer etwas Nitril zersetzt wird. Auch dann werden die Ergebnisse noch nicht richtig, wenn man nach dem Zusatz des Sublimats die wässerige Schicht, welche die Salzsäure enthält, von der ätherischen abtrennt und nach Zusatz von Jodeosin und Aether für sich titriert. Auch so bleibt noch zu viel Nitril gelöst und die Resultate fallen zu hoch aus. Man kann aber die Löslichkeit des Benzaldehydcyanhydrins stark herabsetzen, wenn auch nicht völlig beseitigen, wenn man statt mit Wasser mit der gesättigten Lösung eines Salzes, z. B. Natriumsulfat, operiert. Das Verfahren ist dann folgendes:

Die zu titrierende Lösung läßt man in einem Scheidetrichter in ca. 20 ccm gesättigte neutralisierte Lösung von Natriumsulfat laufen und neutralisiert, nachdem man ca. 50 ccm Aether und 10 Tropfen Jodeosinlösung zugesetzt hatte[1]). Dann gibt man

[1]) Hat sich nach dem Zusatz von Aether Natriumsulfat ausgeschieden, so bringt man es durch wenig neutralisiertes Wasser wieder in Lösung.

Sublimatlösung hinzu, schüttelt wiederholt kräftig durch und trennt nach der Entmischung die wässerige Flüssigkeit in ein Glas ab, das destilliertes gegen Jodeosin neutralisiertes Wasser enthält. Man wäscht den Scheidetrichter mit ein wenig Natriumsulfatlösung nach und schüttelt dann nochmals mit 20 ccm derselben Lösung aus, nach deren Abtrennung man noch einmal mit ein wenig Lösung nachspülen kann. Ein drittes Ausschütteln brachte bei keinem Versuch nochmals Säure in Lösung. Die auf diese Weise ausgeschüttelte Säure wird dann wie sonst mit Alkali titriert. Will man außerdem den Betrag an gebundener Blausäure kennen, so empfiehlt es sich, in einem neuen Anteil die Gesamt-Blausäure zu bestimmen und die gebundene Blausäure aus der Differenz zwischen freier und Gesamt-Blausäure zu berechnen. Der näherliegende Weg, die Flüssigkeiten, die von der Bestimmung der freien Blausäure herrührten, zur Bestimmung der gebundenen zu benutzen, hat nicht zu befriedigenden Ergebnissen geführt. Die in der folgenden Tabelle befindlichen Kontrollbestimmungen der freien Blausäure sind nach Volhard ausgeführt.

Angewandt	Berechnet freie HCN	Verbraucht $N/_{10}$ KOH	Gefunden freie HCN	Differenz HCN	Gesamt-HCN berechnet	Gesamt-HCN gefunden	Differenz HCN
	mg	ccm	mg	mg	mg	mg	mg
10 ccm mit 0,0350% freier und 0,1999% Gesamt-HCN.....	3,51	1,35	3,65	+ 0,14	19,99	19,99	0
10 ccm mit 0,0945% freier und 0,2593% Gesamt-HCN.....	9,45	3,50	9,45	0	25,93	25.93	0
10 ccm mit 0,0729% freier und 0,3990% Gesamt-HCN.....	7,29	2,65	7,16	— 0,13	39,90	40,05	+ 0,15
10 ccm mit 0,0756% freier HCN	7,56	2,85	7,70	+ 0,14	—	—	—
10 ccm mit 0,073% freier und 0,4701% Gesamt-HCN.....	7,30	2,70	7,30	0	47,01	47,01	0
20 ccm derselben Lösung.....	14,60	5,30	14,32	— 0,28	—	—	—
5 ccm mit 0,2324% freier und 2,458% Gesamt-HCN.....	11,62	4,325	11,69	+ 0.07	122,9	123,2	+ 0,3
10 ccm derselben Lösung.....	23,24	8,65	23,37	+ 0,13	—	—	—

Mitteilung aus dem Pharmazeutischen Institut
der Universität Straßburg i. E.

Die Spaltung des Amygdalins unter dem Einfluss von Emulsin.

(3. Mitteilung)[1].

Von L. Rosenthaler.

(Eingegangen den 5. IX. 1910.)

Erhitzt man eine 5%ige Emulsinlösung 10 Stunden auf 60—65°, so vermag die resultierende Flüssigkeit Amygdalin nicht mehr zu spalten; sie kann aber d-Benzaldehydcyanhydrin in Benzaldehyd und Blausäure zerlegen[2]). Umgekehrt besitzt das Filtrat, das man nach Sättigung einer Emulsinlösung mit Magnesiumsulfat erhält, letztere Wirkung nicht, hydrolysiert aber Amygdalin. Da aber bei der Spaltung des Amygdalins durch Emulsin freie Blausäure[3]) auftritt, so ergibt sich hieraus und den eben mitgeteilten Tatsachen, daß das letzte Stadium der Amygdalinspaltung in einer Aufspaltung des d-Benzaldehydcyanhydrins besteht, die unter dem Einfluß eines besonderen Enzyms, der δ-d-Oxynitrilase, erfolgt. Diesem Vorgang muß aber eine hydrolytische Spaltung des als Zwischenprodukt des Amygdalinzerfalles auftretenden Mandelsäurenitrilglykosids vorausgehen, und es muß also auch das d-Benzaldehydcyanhydrin ein Zwischenprodukt der Spaltung sein. Darin liegt jedoch noch kein Beweis dafür, daß das aus der Spaltungsflüssigkeit isolierbare d-Benzaldehydcyanhydrin primären Ursprungs ist. Experimentell läßt sich dies indes folgendermaßen

[1]) Vorhergehende Mitteilung s. dieses Archiv **248** (1910), S. 105.

[2]) Näheres s. Biochemische Zeitschrift.

[3]) In der vorigen Abhandlung war der Beweis für das Auftreten der Blausäure so geführt, daß in dem Luftstrom, der durch die Spaltungsflüssigkeit geleitet wurde, Blausäure nachgewiesen wurde. Da indes Benzaldehydcyanhydrin unter diesen Bedingungen auch ohne Emulsin ziemlich rasch zerfällt, so sei hier noch ein anderer Beweis gegeben. Schüttelt man die Spaltungsflüssigkeit zwei Minuten nach Zusatz des Emulsins mit Aether aus, so gibt dieser nach der Entwässerung beim Schütteln mit Silbernitratlösung einen Niederschlag von Cyansilber.

beweisen. Wenn man das von der Magnesiumsulfatfällung des Emulsins herrührende Filtrat, das weder die Oxynitrilase noch synthetisches Enzym enthält, auf Amygdalin einwirken läßt, so erhält man reichlich d-Benzaldehydcyanhydrin, das in diesem Fall nur primären Ursprungs sein kann.

Daß daneben auch sekundäres, also synthetisch entstandenes d-Nitril auftritt, zeigt außer den bereits früher mitgeteilten Tatsachen noch folgender Versuch. Wenn man Prulaurasin[1]) mit Emulsin zersetzt, so entsteht gleichfalls d-Benzaldehydcyanhydrin. Da aber Prulaurasin ein Glykosid des entsprechenden inaktiven Nitrils ist, so kann das d-Nitril in diesem Fall nur sekundär entstanden sein. Das aus dem System Amygdalin-Emulsin isolierbare d-Benzaldehydcyanhydrin ist somit, wie ich schon in meiner letzten Mitteilung wahrscheinlich machen konnte, ein Gemenge von primär und sekundär entstandenem.

Die Art und Weise, wie Amygdalin unter dem Einfluß von Emulsin zerfällt, kann demnach als vollständig aufgeklärt gelten. Die Spaltung besteht aus drei Einzelvorgängen, deren jeder unter dem Einfluß eines besonderen Enzyms vor sich geht.

I. Aus Amygdalin entsteht durch die Amygdalase[2]) Mandelnitrilglykosid und α-Glykose[3]).

II. Mandelnitrilglykosid zerfällt durch eine β-Glykosidase[2]) in d-Benzaldehydcyanhydrin und β-Glykose[3]).

III. d-Benzaldehydcyanhydrin wird durch δ-d-Oxynitrilase in Benzaldehyd und Blausäure gespalten.

---

[1]) Das zum Versuch verwendete, von der Jouckschen Arbeit (dieses Archiv **243** (1905), S. 421) herrührende Präparat war amorph.

[2]) Nach Caldwell, Courtauld, H. E. und E. F. Armstrong und Horton; vergl. H. Euler, Allgemeine Chemie der Enzyme, S. 17.

[3]) S. J. Manson Auld (Journ. of Chem. Society (Transactions) **93** (1908), S. 1276.

Mitteilungen aus dem pharmazeutisch-toxikologischen Institut der Reichs-Universität Leiden.

Von L. van Itallie.

6. Bildung und Verbreitung einiger Alkaloide in Papaver somniferum L.

Von Dr. M. G. J. M. Kerbosch[1]).

(Eingegangen den 10. IX. 1910.)

Zweck dieser Arbeit war, zu erforschen, an welcher Stelle und in welchem Stadium der Entwickelung die Haupt-Opiumalkaloide gebildet werden, wenn möglich mit Berücksichtigung der Gewichtsverhältnisse.

Wie zahlreich auch diese Untersuchungen in bezug auf das Opium sein mögen, so gering ist ihre Zahl in betreff der Papaverpflanze.

Der französische Apotheker Meurein[2]) war einer der ersten, welcher sich auch mit der Pflanze beschäftigte. Er bestimmte den Morphingehalt der Blätter, Stengel und Samenkapseln vor und nach der Reife. Die von ihm angewandte Methode zur Bestimmung des Morphins war zwar ungenügend, jedoch sind einige der von ihm erhaltenen Ergebnisse immerhin sehr merkwürdig. So fand er, daß die Menge des Morphins in den Stengeln, Blättern und Kapseln bis kurze Zeit vor der Reife zunimmt und alsdann kleiner wird.

Clautriau[3]) war der erste, welcher systematisch die Lokalisation der Hauptalkaloide in der Mohnpflanze studierte. Seine Untersuchung ergab die folgenden Ergebnisse:

Die junge Mohnpflanze besitzt noch keine toxischen Eigenschaften. Eine Pflanze, welche schon einige Zentimeter hoch ist, gibt noch keine einzige der Morphinreaktionen.

Pflanzen von 10—15 cm Höhe mit vier bis fünf schon ziemlich entwickelten Blättern enthalten einen weißen Milchsaft, in welchem sich Morphin nachweisen läßt. In der Epidermis dieser Pflanzen kann jedoch noch kein Alkaloid ermittelt werden.

---

[1]) Referat aus der gleichnamigen Inaug.-Dissert., Leiden 1910.

[2]) Journ. Pharm. 23, 332 (1853).

[3]) Rec. de l'Institut botan. de Brux. T. II, 237. Auch Ann. Soc. belge de Micr., T. XII.

Wurzelhaare und Vegetationspunkte geben keine einzige der spezifischen Alkaloidreaktionen.

Durch die ganze Pflanze läßt sich in allen Milchsaftgefäßen Morphin nachweisen. Kodein, Narkotin, Papaverin und Narcein dagegen sind kaum mit einiger Wahrscheinlichkeit nachzuweisen, Thebain aber durchaus nicht.

Bei den Oberhautzellen der Frucht wurden Resultate erhalten, welche mit denen aus dem Milchsaft übereinstimmen.

Die Oberhautzellen des Blütenstieles, des Blattes und des Blattstengels enthalten Alkaloid; in den Samen ist kein Alkaloid; nach unten zu wird der Alkaloidgehalt der Epidermiszellen des Stengels geringer; die Epidermiszellen der Wurzel enthalten kein Alkaloid; bei der Reife der Samen verschwindet allmählich der Milchsaft und zu gleicher Zeit auch die Alkaloide. Am längsten bleiben dieselben in den Oberhautzellen der Frucht; schließlich können dieselben auch in diesen nicht mehr nachgewiesen werden.

In der jüngsten Zeit hat H. Thoms Mitteilungen gemacht[1]) über das Vorkommen und den Gehalt an Alkaloiden in den Mohnpflanzen. Seine Resultate lassen sich in den folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Die unreifen Mohnköpfe enthalten Morphin, Narkotin und Kodein. Diese Alkaloide sind schon im Milchsaft anwesend und werden nicht erst gebildet, wenn der Saft an der Luft zu Opium austrocknet.

2. Die Stengel enthalten die gleichen Alkaloide.

3. Junge, ca. 40 cm hohe Pflanzen, welche Blütenknospenbildung noch nicht zeigen, enthalten Narkotin und Morphin.

4. Die Menge des Morphins, aus den Mohnköpfen durch Extraktion gewonnen, beträgt nur 25—37% der Menge, die aus dem durch Ritzen der gleichen Zahl Mohnköpfe gewonnenen Opium erhältlich ist.

Die Untersuchung Clautriau's ist die vollständigste. Die von ihm erhaltenen Resultate sind aber wegen seiner Arbeitsmethode nicht immer sicher. Um in den Pflanzenschnitten die Alkaloide nachzuweisen, benutzte er allgemeine Alkaloidreagentien und Farbenreaktionen. Es ist überflüssig zu erörtern, daß die Anwendung dieser Reaktionen zum Nachweis und zur Identifizierung der Alkaloide in einem Medium von derartig komplizierter Zusammensetzung wie es der Zellsaft oder der Milchsaft von *Papaver somniferum* ist, öfters zu unzuverlässigen Ergebnissen führen muß.

Wenn denn auch das Ziel dieser Arbeit gleich dem Clautriau's war, so wurde zur Beantwortung der gestellten Frage doch ein ganz anderer Weg eingeschlagen.

---

[1]) Arb. Pharm. Inst. Berlin (1909), 209.

Qualitativer Teil.

I. Untersuchungsmethode.

A. Abscheidung und Reinigung der Alkaloide.

Der einzige sichere Weg, welcher zu entscheidenden Ergebnissen führt, ist, die Alkaloide so rein wie möglich abzuscheiden und alsdann zu identifizieren. Daher habe ich an meine Arbeitsmethode folgende Anforderungen gestellt:

Die Alkaloide müssen

1. mit möglichst kleinstem Verlust,
2. ohne Gefahr für Veränderung bei Einwirkung chemischer Agentien oder höherer Temperatur,
3. möglichst rein abgeschieden werden;
4. erst dann werden die Alkaloide durch mikrochemische Methoden, unter Zuhilfenahme physischer Konstanten, identifiziert.

Hat man einmal eine Methode, welche diesen Forderungen genügt, dann erhält man Ergebnisse, die absolutes Vertrauen verdienen und die öfters abweichen von denen, welche mittels der Methode Clautriau's erhalten werden. Dieses geht auch hervor aus den Untersuchungen P. van Leersum's[1]) über die Alkaloide der auf Java kultivierten Cinchona-Arten. Es gelang z. B. van Leersum in den Samen Cinchonin und amorphes Alkaloid nachzuweisen, während Lotsy[2]) bei Anwendung von Errera's Methode die Samen frei von Alkaloiden erklärt hat.

Ich übergehe die verschiedenen Vorproben, welche ich zur Abscheidung der Alkaloide anstellte und gebe hier die Methode, welche sich am besten bewährte. Als Lösungsmittel für die Alkaloide wurde benutzt eine Mischung von 80 ccm Ammoniak enthaltendem Chloroform (Chloroform wurde geschüttelt mit einem Fünftel seines Volums 25% igen Ammoniak) und 20 ccm Spiritus von 95%.

Das lufttrockene Pflanzenpulver B_{10} (erhalten durch das gleichnamige Sieb der Niederländischen Pharmakopöe, welches 40 Oeffnungen auf das Zentimeter enthält) wurde ungefähr drei Stunden lang mit wenigstens der fünffachen Menge dieser Flüssigkeit geschüttelt, die Flüssigkeit dann abfiltriert, der Rückstand abgepreßt und noch einige Male mit der ammoniakalischen Chloroform-Alkoholmischung nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden alsdann durch Destillation von Chloroform befreit

[1]) Jaarverslag der Gouv. Kina-Onderneming 1905 u. folg.
[2]) Mededeelingen Gouv. Kina-Onderneming No. I, 1898.

und der Rückstand nötigenfalls unter gelinder Erwärmung mit 15—20 ccm Chloroform aufgenommen.

Diese Lösung wurde hierauf mit 20 ccm $^1/_{10}$ N.-Salzsäure geschüttelt bis zur Bildung einer Emulsion. Von dieser wurde das Chloroform abdestilliert. Es blieb eine mehr oder weniger gelb gefärbte Alkaloidsalzlösung zurück, welche nach Zusatz von etwas Kaolin, leicht durch Zentrifugieren klar erhalten werden konnte. Der in dem Destillationskolben zurückgebliebene Rückstand wurde wieder in Chloroform gelöst und der beschriebenen Arbeitsmethode solange unterworfen, bis 5 Tropfen der salzsauren Flüssigkeit weder mit Jod-Jodkalium, noch mit Mayer'scher Lösung eine Trübung gaben.

Die gesammelten salzsauren Alkaloidlösungen wurden alsdann mit soviel Natriumkarbonat versetzt, bis die Reaktion noch schwach sauer blieb[1]) und unter gelinder Erwärmung bis auf etwa 2 ccm eingeengt. Es kamen hierbei in der Regel noch Verunreinigungen zur Abscheidung, welche durch Zentrifugieren in einer kleinen Röhre entfernt wurden. Auch hier wurden die Spuren Alkaloid, welche von den Verunreinigungen eingeschlossen wurden, durch wiederholtes Auswaschen mittels $^1/_{10}$ N.-Salzsäure in Lösung gebracht und mit der Hauptmenge vereinigt.

Durch Ausschütteln muß jetzt das Produkt noch weiter gereinigt werden. Dasselbe wurde zu diesem Zweck mit einigen Tropfen 25%igen Ammoniaks deutlich alkalisch gemacht und dann mit wenigstens dem gleichen Volum der ammoniakalischen Chloroform-Alkoholmischung während einiger Minuten stark geschüttelt. Tritt hierbei Emulsionbildung ein, dann wird diese durch Zentrifugieren aufgehoben.

Die Scheidetrichter, welche ich benutzte, faßten ungefähr 10 ccm und paßten gerade in die Hülsen einer kleinen Handzentrifuge. Die Ausschüttelung wurde wiederholt, bis daß der Verdampfungsrückstand von 5 Tropfen der Chloroformlösung keine Alkaloidreaktion mehr gab. Die vereinigten Ausschüttelungen wurden hierauf in einer kleinen Schale bei gelinder Erwärmung verdampft und der zurückbleibende Rückstand in ungefähr 2 ccm 1%iger Salzsäure aufgenommen. Durch Zentrifugieren kann diese Lösung wieder gereinigt werden. Die so erhaltene Lösung ist meistenfalls nur hellgelb gefärbt und daher gleich zur Aus-

[1]) Nach Behrens (Mikrochemische Analyse organischer Verbindungen, Heft III, S. 80 u. 82) können sich aus Lösungen von Narcein und Thebain, welche freie Salzsäure enthalten, die Alkaloide leicht amorph abscheiden.

mittelung der Alkaloide zu verwenden. War die Farbe dunkeler, so wurde die beschriebene Ausschüttelung wiederholt. Durch Vorversuche hatte ich mich überzeugt, daß die sechs hier in Betracht kommenden Alkaloide leicht in die Chloroform-Alkoholmischung übergehen. Diese hat den großen Vorteil, im Vergleich mit Amyl- und Isobutylalkohol, daß sie weniger Verunreinigungen aufnimmt wie die letzteren.

Obschon ein Ausschüttelungsverfahren immer Verlust mit sich bringt, konnte doch die angegebene Methode ohne Bedenken angewandt werden, wie aus dem folgenden Beispiel hervorgeht.

Wenn 500 g Blätter einer alkaloidfreien Pflanze mit einigen Milligrammen einer der Opiumalkaloide gemischt, darauf bei gelinder Wärme getrocknet, in Pulver verwandelt und nach dem angegebenen Verfahren untersucht wurden, konnte das Alkaloid immer ohne Mühe zurückgefunden und identifiziert werden. Auch bei Verwendung von Mischungen der verschiedenen Alkaloide in Mengen von 1—10 mg wurde dasselbe Ergebnis erzielt.

Bei verschiedenen Untersuchungen wurden anfänglich, auch bei der Verarbeitung von bisher als alkaloidfrei bekannten Pflanzen, Alkaloidreaktionen erhalten. Es ergab sich jedoch, daß diese Reaktionen auf Rechnung des in dem Ammoniak enthaltenen Pyridins gestellt werden mußten. Das Pyridinpikrat ließ sich leicht darstellen und durch den Brechungsindex identifizieren. Natürlich wurde nach dieser Beobachtung nur absolut pyridinfreies Ammoniak verwendet.

B. Identifizierung der Opiumalkaloide.

Narkotin, Papaverin, Narcein, Thebain, Kodein und Morphin.

Um die Anwesenheit eines der sechs genannten Alkaloide festzustellen, wurde in den meisten Fällen auf die Anstellung der Farbenreaktionen verzichtet. Dieselben wurden nur dann herangezogen, wenn es galt, die auf andere Weise erhaltenen Resultate zu bestätigen. Bei der Abscheidung der Opiumalkaloide werden diese öfters nicht so rein erhalten, daß nicht schon die Anwesenheit von Spuren eines Nebenalkaloids die Farbenreaktionen des Hauptalkaloids störend beeinträchtigen kann.

Hauptsächlich habe ich die von Behrens beschriebenen[1]) mikrochemischen Reaktionen der Opiumalkaloide benutzt. Zur

[1]) H. Behrens, Mikrochem. Analyse organ. Verbindungen, Heft III, 74.

weiteren Identifizierung habe ich, wenn erforderlich, die Bestimmung des Brechungsindex angewandt. Die hier folgenden mikrochemischen Reaktionen sind diejenigen, welche bei der systematischen Analyse der Opiumalkaloide zu ihrer Unterscheidung regelmäßig benutzt wurden.

Narkotin. Allein als freie Base läßt das Narkotin sich leicht aus Lösungen abscheiden und erkennen. Aus neutraler, wässeriger Lösung ihrer Salze mit schwachen Säuren fällt es bei gelindem Erwärmen schön krystallinisch aus. Eine der besten schwachen Säuren ist hier die Essigsäure. Aus saurer Lösung kann das Narkotin leicht durch Zusatz von Natriumacetat bei gelinder Erhitzung in Krystallen erhalten werden. Bei starker Verdünnung der Lösung ist der Zusatz des Natriumacetats unbedingt notwendig.

Dieser Befund steht ganz im Einklang mit der Mitteilung Plugge's[1]), daß Narkotin in Wasser leichter löslich ist, als in einer Natriumacetatlösung. Die Löslichkeit in Wasser auf 1 : 25000 beziffernd, konnte die Empfindlichkeit der Reaktion bei Gegenwart von Natriumacetat auf 1 : 40 000 veranschlagt werden. Auch hat Plugge nachgewiesen, daß nicht nur Essigsäure, sondern auch andere schwache Säuren mit Narkotin, Papaverin, Narcein und Thebain Salze bilden, welche mehr oder weniger leicht unter Bildung eines Niederschlages der freien Base zerlegt werden können. Es schien mir angezeigt zu sein, durch eine Untersuchung die Brauchbarkeit einer Anzahl organischer Säuren als Reagens auf die vier genannten Alkaloide zu prüfen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in einer besonderen Tabelle am Ende dieses Abschnitts zusammengestellt.

Papaverin. Auch Papaverin wird aus essigsaurer Lösung, bei gelindem Erwärmen leicht krystallinisch abgeschieden. Die Reaktion mit Merkurichlorid nach Behrens gibt ebenfalls gute Resultate, besonders wenn neben Papaverin andere Alkaloide zugegen sind.

Noch bessere Resultate habe ich jedoch erzielt bei der Anwendung eines Reagenses, bestehend aus der Lösung von 1,8 g Cadmiumjodid und 5 g Caesiumjodid in Wasser zu 100 ccm[2]).

Dieses Reagens gibt auch mit Kodein und Morphin Doppelverbindungen, welche durch leicht erkennbare Krystallformen ausgezeichnet sind. (Tafel: Fig. I, III und IV.)

---

[1]) Diese Zeitschrift 224, 1004 (1886).

[2]) Man vergleiche hierzu Herder, diese Zeitschrift 244, 120 (1905).

Die Niederschläge von Cäsium-Cadmiumjodid mit diesen drei Alkaloiden zeigen viel Uebereinstimmung mit den betreffenden Chloromerkuraten, welche von Behrens beschrieben wurden. Der anfänglich entstandene Niederschlag ist meistens amorph. Bei gelindem Erwärmen löst er sich leicht auf, um bei der alsdann folgenden Abkühlung krystallinisch hervorzutreten. Umkrystallisieren ist unbedingt notwendig, wenn neben Papaverin andere Alkaloide zugegen sind.

Im Laufe dieser Arbeit hatte ich öfters Gelegenheit, mich von der Zuverlässigkeit dieses Reagenses zu überzeugen. In Mischungen der sechs in Betracht kommenden Opiumalkaloide entstehen immer amorphe Niederschläge, welche sich beim Erwärmen leicht lösen; aus der Lösung krystallisieren bei der Abkühlung nur die Doppelsalze von Papaverin, Kodein und Morphin aus.

In folgender kleiner Tabelle sind die Mengen der Alkaloide in γg (= 0,001 mg) angegeben, welche bei Anwesenheit eines zweiten Alkaloids, in dem angegebenen Verhältnis, noch deutlich erkannt werden konnten, und zwar mittels Caesium-Cadmiumjodid und mittels Kaliumbromid-Merkurichlorid.

	$CsJ—CdJ_2$	$KBr—HgCl_2$
Papaverin: Narkotin	2 : 10	2 : 10
Papaverin: Thebain	5 : 10	10 : 10
Papaverin: Narcein	1 : 10	2 : 10
Kodein: Thebain	10 : 10	20 : 10
Morphin: Thebain	10 : 10	20 : 10

Narcein. Narcein kann auch, wiewohl weniger leicht, aus essigsaurer Lösung mittels Natriumacetat bei gelindem Erwärmen krystallinisch abgeschieden werden. Leichter geschieht die Fällung durch Natriumkarbonat. In beiden Fällen fällt Narcein vielfach in Form öliger Tropfen aus, wie auch von Behrens mitgeteilt wurde. Es dauert öfters längere Zeit (meistens verschiedene Tage), bevor die Tröpfchen in Krystalle verwandelt worden sind.

Diese Krystalle können leicht erkannt werden. Dieselben sind haardünn, zu kleinen Büscheln vereint und von schmutzig gelber Farbe. Mittels der Jodreaktion läßt sich dabei sehr schön die Identifizierung durchführen. Behrens benutzt hierzu den Zusatz von Kaliumjodid und Wasserstoffperoxyd; ich habe bessere Resultate erzielt, indem ich den Objektträger mit der Präparatseite nach unten, einige Zeit oberhalb der Mündung einer kleinen Flasche

mit Jod hielt. Die Narceinkrystalle färben sich bald blau, bevor noch die wässerige Flüssigkeit stark braun geworden ist.

Thebain. Aus essigsaurer Lösung wird Thebain erst durch einen Ueberschuß von Natriumacetat bei tüchtigem Erhitzen gefällt; in starker Verdünnung sogar erst beim Kochen. — Die Reaktion mit Weinsäure[1]) ist zu wenig empfindlich und die sehr empfindliche und schöne Reaktion mit Kaliumjodid und Wasserstoffsuperoxyd[1]) so unsicher, daß sie auch mit ganz reinem Alkaloid bei viel Uebung nicht erhalten werden konnte.

Die durch Natriumacetat oder Natriumkarbonat abgeschiedenen Täfelchen, Rechtecke oder Prismen des Thebains, können leicht von den Krystallen des Narkotins und des Papaverins unterschieden werden. Durch die Bestimmung der Brechungsindices kann ihre Identifikation noch mehr vervollkommnet werden.

Kodein. Kodein eignet sich, wegen der großen Löslichkeit in Wasser, viel weniger als die anderen Opiumalkaloide dazu als freie Base nachgewiesen zu werden. Auch wird Kodein von NaOH, Na_2CO_3 und $NaHCO_3$ fast immer in öligen Tropfen abgeschieden, welche oft erst nach längerer Zeit, oder selbst auch dann nicht, in die krystallinische Form übergehen. Die Kodeinkrystalle sind aber sehr typisch wegen ihrer Uebereinstimmung mit denen des Calciumtartrats.

Die schöne Reaktion mit Ammonsulfocyanat ist sehr unsicher, wenn die Kodeinlösung nicht ziemlich konzentriert ist; dasselbe gilt von der Reaktion mit Jod-Jodkalium.

Die Reaktion mit Sublimat und Kaliumbromid, welche von Behrens angegeben wurde, ist empfindlich, und die erhaltenen Krystalle sind leicht zu unterscheiden von denen, welche in Morphinlösung von demselben Reagens hervorgerufen werden.

Auch bei Kodein führt Caesium-Cadmiumjodid ganz sicher zum Ziel, auch wenn das Kodein von anderen Alkaloiden begleitet ist. Der auf Kodein zu untersuchende Rückstand wird zu diesem Zweck mit einem Tropfen 1% iger Schwefelsäure ausgezogen und diese Lösung auf einen anderen Objektträger übergeführt. Auf Zusatz des Reagenses entsteht ein flockiger Niederschlag, welcher sich bei vorsichtiger Erwärmung löst und bei langsamer Abkühlung in krystallinischer Form hervortritt. Das Reagens muß aber in geringem Ueberschuß hinzugefügt sein; ein geringer Ueberschuß an Schwefelsäure beeinträchtigt die Empfindlichkeit der Reaktion nicht.

---

[1]) Behrens, loco cit. 81.

Aus sehr verdünnter Lösung abgeschieden, zeigen die Krystalle viel Uebereinstimmung mit denen des Bromomerkurats des Kodeins[1]). Besonders treten die undurchsichtigen Krystallsterne und die symmetrische Krümmung sehr deutlich hervor.

Morphin. Morphin mit seiner geringen Löslichkeit in Wasser kann leicht krystallinisch erhalten werden. Von den mikrochemischen Reaktionen in alkalischer Lösung ist die mit Ammonkarbonat am sichersten. Aus neutraler und aus saurer Lösung kann Morphin durch Na_2CO_3 und durch $NaHCO_3$ krystallinisch gefällt werden. Diese Reaktion war zu meinem Zweck jedoch nicht sicher und empfindlich genug.

Wiewohl die Bildung des Bromomerkurats nach Behrens sehr schön und sicher ist, habe ich auch hier wieder das Caesium-Cadmiumjodid als Reagens benutzt. Die Reaktion wird in gleicher Weise, so wie bei Kodein beschrieben ist, ausgeführt. Die erhaltenen Krystalle sind in Fig. 4 abgebildet.

C. Die Bestimmung der Brechungsindices der Alkaloide.

Die Mineralogen benutzten schon längst die Bestimmung einer physischen Konstante, nämlich des Brechungsindex, zum Determinieren der Mineralien; diese werden mit dem Mikroskop beobachtet, entweder frei oder in Dünnschliffen.

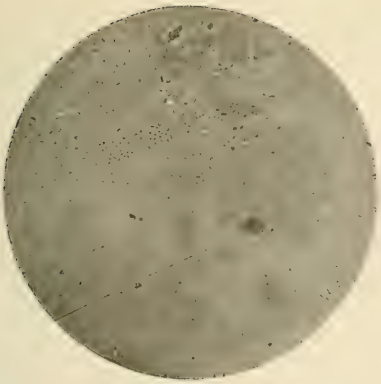
Die benutzten Methoden beruhen auf der Beobachtung der Lichterscheinungen an den Grenzen zweier Körper mit verschiedenen Brechungsexponenten. Der eine Körper ist eine Flüssigkeit von bekanntem Brechungsexponent und in diese wird der andere Körper gebracht, daher der Name „Einbettungsmethode".

Im chemischen Laboratorium fand diese Methode bisher noch wenig Anwendung und doch verlangt dieselbe nur bescheidene Kenntnisse der Krystallographie und der krystalloptischen Erscheinungen. Von der großen Einfachheit der Methode hatte ich mehrfach Gelegenheit mich zu überzeugen. Ich gestatte mir hier eine kleine Uebersicht von der Entwickelung der Methode einzuschalten.

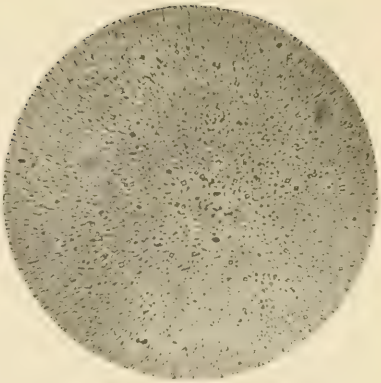
Thoulet[2]) hat gezeigt, daß das rohe Vorkommen von Mineralien in Dünnschliffen, bei mikroskopischer Wahrnehmung, abhängig ist von dem Brechungsindex der einhüllenden Flüssigkeit. Je mehr dieser Index sich dem des Krystalles nähert, um so schwächer treten die Unebenheiten hervor. Bei gleichem Brechungsexponenten verschwinden

[1]) Behrens, loco cit. S. 80.

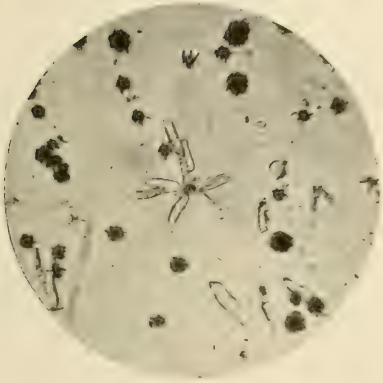
[2]) Bull. Soc. Min. France 3, 62 (1880).



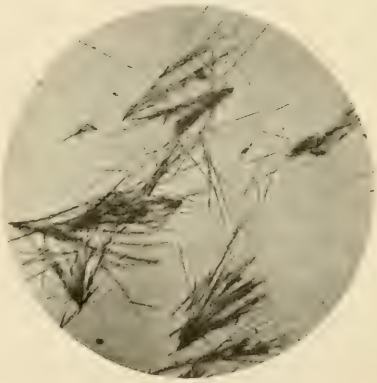
I



II

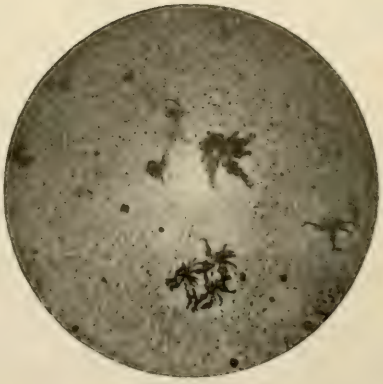


III



IV

V



VI

die Unebenheiten ganz und gar. Thoulet schlug daher vor, diese Eigenschaft zur Bestimmung der Krystalle in Dünnschliffen zu benutzen. Er hat eine Anzahl von Flüssigkeiten angegeben mit Brechungsexponenten von 1,34—1,63, welche zu diesem Zwecke Anwendung finden konnten.

Exner[1]) beschrieb einen Apparat (Mikrorefraktometer), welcher auf das Okular gesetzt werden kann, und welcher dienen kann, um zu ermitteln, ob der Brechungsindex der mikroskopischen Objekte größer oder kleiner ist als der der einhüllenden Flüssigkeit. Der Apparat besteht der Hauptsache nach aus einem verschiebbaren Schirm, mit welchem man die Strahlen oberhalb des Okulars teilweise abblenden kann. Hierdurch wird ein gleiches Ergebnis erzielt wie durch die schiefe Beleuchtung. Exner's Apparat bietet einen großen Vorteil im Vergleich zu der Methode Toulet's, da letztere keine Andeutung gibt, ob der Index eines Gegenstandes größer oder geringer ist als der des einhüllenden Mediums.

Die schiefe Beleuchtung kann auch nach Töpler[2]) erhalten werden mittels Abblendung gerade oberhalb des Objektivs.

Becke[3]) benutzte nicht die schiefe Beleuchtung, sondern den gewöhnlichen Beleuchtungskegel, erhalten durch den Polarisator mit konvexer Linse. Die Beleuchtung des Gesichtsfeldes ist dadurch viel besser. Er beobachtete, daß ein durchsichtiger Körper, welcher von einer stark brechenden Flüssigkeit umhüllt ist, wenn man im Mikroskop erst scharf einstellt, bei der Hebung des Tubus die Bewegung einer Lichtlinie von der Peripherie nach der Mitte zu sehen läßt, wenn der Körper einen höheren Index besitzt als die Flüssigkeit, wogegen unter gleichen Bedingungen beim Senken des Tubus eine Lichtbewegung von der Kontur nach außen wahrzunehmen ist. Bei Krystallen mit kleinerem Index als die Einbettungsflüssigkeit treten diese Vorgänge in umgekehrter Reihenfolge ein.

Während Becke seine Methode nur benutzte zur Bestimmung der Indices von Krystallen in Dünnschliffen, wurde dieselbe von Brun[4]) auf isolierte Krystalle und Krystallfragmente übertragen. Seine Methode ist zu betrachten als eine Vereinigung von den Methoden Toulet's und Becke's. Von Brun rührt auch die Anwendung von Monobromnaphthalin und Jodmethylen als Einbettungsflüssigkeiten her.

Salomon[5]) machte die Methode brauchbar für jede Grenzfläche zweier Mineralien mit willkürlich orientierten Durchschnitten.

---

[1]) Arch. Mikr. Anatomie 25, 97 (1885).
[2]) Pogg. Anal. 127, 556 (1886).
[3]) Sitz.-Ber. k. k. Akad., Wien 102, 358 (1893).
[4]) Arch. Sc. phys. et math., Genève 32, 218 (1894).
[5]) Ztschr. Kryst. 26, 132 (1896).

Die systematische Anwendung der Einbettungsmethode in der Mineralogie ist wesentlich gefördert worden von Schroeder van der Kolk[1]). Er benutzte wieder die Methode der schiefen Beleuchtung. Diese wird erhalten mittels Abblendung eines Teiles der Lichtstrahlen eines stark konvergierenden Kondensorsystems. Er schaltete eine dünne Metallplatte zwischen Objektträger und Kondensor ein. Von ungefähr 300 Mineralien bestimmte er in dieser Weise die Brechungsindices.

Die Anwendung der Metallplatte erfordert aber mehr als gewöhnliche Geübtheit. Eine Erfindung Wright's[2]) brachte hier Hilfe. Wright brachte unter den Polarisator eine verschiebbare Blende an, mit welcher es möglich war, die verschiedenen Teile des Gesichtsfeldes nach Belieben hell oder dunkel zu machen.

Es ist das Verdienst Kley's[3]), die Eintauchmethode in das chemische Laboratorium eingeführt zu haben. Er beabsichtigte in seiner betreffenden Mitteilung besonders die Identifizierung der Alkaloide einfacher und sicherer zu machen.

Kley entfernt aus dem Mikroskop alle Linsen zwischen Spiegel und Objekttisch und benutzt den flachen Spiegel; er arbeitet also im parallelen Licht. Zur Beurteilung der relativen Werte der Indices dient die Becke'sche Lichtlinie, welche unter den gegebenen Bedingungen sehr schön wahrzunehmen ist, solange die Indices des Krystalls und der Flüssigkeiten nicht übereinstimmen. Besonders betont Kley die Farbenerscheinungen, welche bei Gleichheit der Indices an dem Rand des Krystalls auftreten; dieselben sind eine Folge der verschiedenen Dispersion des Krystalls und der Flüssigkeit.

Um von doppelbrechenden Krystallen die beiden Indices zu bestimmen, bringt man einen Krystall oder ein Krystallfragment zwischen gekreuzten Nikols in eine Auslöschungsrichtung. Man entfernt jetzt den obersten Nikol und bestimmt in dieser Lage des Krystalls den Brechungsindex. Der Objekttisch wird dann um 90° gedreht und man ermittelt, ob der Index in der anderen Auslöschungsrichtung größer oder kleiner ist. In Uebereinstimmung mit diesem Befund wählt man die geeignete Flüssigkeit und bestimmt in gleicher Weise an mehreren Krystallen den anderen Index.

In den meisten Fällen erhält man die Alkaloide abgeschieden in prismatischen Formen, welche rechts auslöschen. Kley benutzt dieses Verhalten, um die Anwendung seiner Methode dem Nichtkrystallographen zu erleichtern. Er empfiehlt ein Krystall positiv zu nennen, wenn der größte Index gefunden wird, indem das Prisma parallel der Schwingungsrichtung des Polarisators gelegen ist.

---

[1]) Tabellen zur mikrosk. Bestimmung der Mineralien nach ihrem Brechungsindex, Wiesbaden 1900.

[2]) Tschermak's Min. Petr. Mitt. 20, 239 (1901).

[3]) Rec. Trav. Chim. Pays. Bas 22, 367 (1903).

Es ist einleuchtend, daß diese Bestimmung krystallographisch nur dann richtig ist, wenn man optisch-einachsige Krystalle vor sich hat, wie auch K l e y besonders hervorhebt. Trotzdem ist diese Bestimmung für den Chemiker gleich wertvoll als Mittel zur Definition eines Krystalls.

Bei optisch zweiachsigen Krystallen würde man eigentlich drei Indices zu bestimmen haben. Nähert sich der Wert von β zu dem von α oder γ, dann genügen schon zwei Indices. Bei den Alkaloiden ist dieses meistens der Fall.

Von 30 Alkaloiden und von einigen Alkaloidsalzen bestimmte K l e y auf diese Weise die Brechungsindices. Sie waren alle doppelbrechend. Aus einer graphischen Uebersicht, welche K l e y bei seiner Veröffentlichung gegeben hat, geht hervor, daß man in den Brechungsindices sehr wertvolle Konstanten besitzt zur Identifizierung eines Alkaloids.

Bei dieser Arbeit habe ich diese Methode regelmäßig angewandt zur Identifizierung von Narkotin und Thebain. Ohne viel Vorübung ist sie leicht ausführbar und sicher. Hat man aber nur wenige kleine Krystalle, dann kann es vorkommen, daß die Krystalle sich in der Flüssigkeit lösen, bevor man noch eine Bestimmung ausgeführt hat. Dieses gilt wenigstens für die Flüssigkeiten, welche von K l e y für die Bestimmung angegeben sind. Es hat sich nun ergeben, daß die Löslichkeit in verschiedenen ätherischen Oelen geringer ist. In vielen Fällen war die Löslichkeit doch noch zu groß; auch konnten die Flüssigkeiten mit großem Brechungsindex, z. B. Jodmethylen und α-Monobromnaphthalin, nicht durch andere ersetzt werden. Um diesen Uebelstand abzuhelfen, habe ich die benutzten Flüssigkeiten zuvor mit den zu bestimmenden Alkaloiden gesättigt. Natürlich wurde dann mittels des Refraktometers aufs neue der Brechungsexponent der so vorbereiteten Flüssigkeiten bestimmt. Durch Mischen der Flüssigkeiten konnten Medien von allen benötigten Brechungsindices erhalten werden.

Die folgenden Flüssigkeiten kamen zur Anwendung:

	n		n
Ol. Olibani	1,49	Ol. Sassafras 1 T. . . . }	1,58
Caryophyllen	1,50	Ol. Cinnamom. 2 T. . . . }	
Ol. Origani cret.	1,51	Ol. Sassafras 1 T. . . . }	1,59
Ol. Caryophyllor.	1,54	Ol. Cinnamom. 5 T. . . . }	
Ol. Anisi	1,55	Ol. Cinnamom.	1,60
Ol. Sassafras 2 T. . . . . }	1,56	Monojodbenzol	1,62
Ol. Cinnamomi 1 T. . . . }		α-Chlornaphthalin	1,64
Anisaldehyd	1,57	α-Bromnaphthalin	1,66
		Jodmethylen	1,74

Von Narkotin wurden die Indices zu 1,525 und 1,69, von Thebain zu 1,63 und 1,69 gefunden.

Zum Schlusse kann noch erwähnt werden, daß E. Clerici[1]) eine Methode angegeben hat, um mittels des Mikroskops den Brechungsindex einer Flüssigkeit zu bestimmen. Durch diese Methode ist die Möglichkeit geboten, die mikroskopische Bestimmung des Brechungsindex eines Krystalls mit der Kontrolle des Brechungsindex der Eintauchflüssigkeit zu kombinieren. Bezüglich der Einzelheiten in der Ausführung muß ich auf die ursprünglichen Mitteilungen und auf eine Besprechung dieser Methode von Viola[2]) verweisen.

In nachfolgender Tabelle sind die Ergebnisse zusammengefaßt, welche erhalten wurden bei der Prüfung der organischen Säuren und einiger Salze und Doppelsalze in bezug auf ihre Empfindlichkeit zur Ausmittelung der sechs Hauptopiumalkaloide.

Die Säuren kamen in der Form der neutralen Ammonsalze in konzentriertester Lösung zur Anwendung; die Alkaloide befanden sich als Hydrochlorid in neutraler wässeriger Lösung.

Die Zahlen geben die Empfindlichkeit in μg (= 0,001 mg) an. Allein Reaktionen mit einer Empfindlichkeitsgrenze von 10 μg und weniger wurden berücksichtigt.

	Narkotin	Papaverin	Narcein	Thebain	Kodein	Morphin
Natriumacetat	0,12	0,25	0,12	0,25	—	—
Natriumformiat	0,5	am.[3])	0,5	am.	—	—
Natriumsalicylat	10	am.	—	—	—	—
Natriumtartrat	am.	am.	0,25	—	—	—
Kaliumferrocyanid	0,1	0,5	0,25	—	—	—
Kaliumferricyanid	am.	0,25	1	am.	—	—
Kaliumchromat	0,25	1	0,25	—	—	—
Kaliumbichromat	am.	am.	—	2,5	—	—
Kaliumpermanganat . . .	am.	am.	—	—	—	—
Oxalsäure	1	5	1	—	—	—
Malonsäure	5	am.	1	2	—	—
Methylbernsteinsäure . . .	5	1	0,5	—	—	—
Aepfelsäure	2	am.	—	—	—	—

[1]) Rendiconti R. Accad. Lincei Roma 16, 336 (1907); 18, 351 (1909).

[2]) Ibid. 19, 192 (1910).

[3]) am. = amorph.

	Narkotin	Papaverin	Narcein	Thebain	Kodein	Morphin
Glykolsäure	10	—	—	—	—	—
Mesitylglykolsäure	10	—	—	—	—	—
Pseudocumolglyoxylsäure	am.	am.	0,5	—	—	—
Mesitylglyoxylsäure	am.	am.	2,5	—	—	—
Phenylamidoessigsäure	10	—	—	—	—	—
Phenylalanin	5	am.	—	—	—	—
p-Nitrophenolpropiolsäure	am.	am.	0,5	—	2	—
Maleinsäure	0,5	am.	—	—	—	—
Fumarsäure	5	—	—	—	—	—
Dinitroweinsäure	1	—	0,5	—	—	—
Schleimsäure	1	—	—	—	—	—
Tricarballylsäure	0,5	am.	0,25	—	—	—
Kampfersäure	am.	am.	—	—	—	—
Aconitsäure	1	1	0,25	—	—	—
Itaconsäure	5	—	—	—	—	—
Suberinsäure	5	—	—	—	—	—
Azeleinsäure	2	—	—	—	—	—
Benzoesäure	10	—	—	—	—	—
o-Chlorbenzoesäure	10	—	—	—	—	—
p-Chlorbenzoesäure	2,5	10	0,25	—	—	—
o-Brombenzoesäure	3	—	—	—	—	—
m-Brombenzoesäure	5	—	—	—	—	—
p-Brombenzoesäure	5	—	—	—	—	—
o-Jodbenzoesäure	am.	am.	—	am.	—	—
Salicylsäure	10	am.	—	—	—	—
m-Oxybenzoesäure	1	am.	—	—	—	—
2. 3. 4. Trioxybenzoesäure	am.	am.	—	am.	—	—
o-Toluylsäure	1	am.	—	—	—	—
m-Toluylsäure	2	—	—	—	—	—
p-Toluylsäure	5	—	—	—	—	—
o-Xylylsäure	5	am.	—	—	—	—
m-Xylylsäure	10	—	—	—	—	—
p-Xylylsäure	10	—	—	—	—	—
p-Isopropylbenzoesäure	5	10	2,5	—	—	—
Mesitylensäure	10	—	—	—	—	—
p-Methoxybenzoesäure	2	am.	—	—	—	—
3. 5. Dinitrobenzoesäure	am.	am.	—	am.	5	10
2. 4. 6. Trinitrobenzoesäure	am.	am.	—	—	—	—
3. 5. Dinitroanissäure	am.	1	1	am.	—	—
m-Amidobenzoesäure	2	5	—	—	—	—
p-Amidobenzoesäure	10	—	—	—	—	—

	Narkotin	Papaverin	Narcein	Thebain	Kodein	Morphin
p-Sulfaminbenzoesäure . .	5	—	—	—	—	—
o-Nitrozimmtsäure	0,25	am.	—	—	—	—
m-Nitrozimmtsäure . . .	am.	am.	—	—	—	—
p-Nitrozimmtsäure	1	2	—	—	—	—
m-Bromzimmtsäure . . .	am.	am.	—	—	—	—
1.2.3. Guajakolkarbonsäure	10	—	—	—	—	—
1. 3. 5. Kresotinsäure . . .	2	—	—	—	—	—
Piperonylsäure	0,5	1	0,25	—	—	—
β Naphthalinsulfonsäure .	2	5	1	—	—	—
Cadmium-borowolframat .	am.	am.	am.	am.	am.	am.
Kaliumbromid-mercurichlorid	—	0,5	—	—	2	2
Caesium-Cadmiumjodid (neutr.)	—	0,2	—	—	2	2
Caesium-Cadmiumjodid (sauer)	—	0,2	—	—	1	2
Jod-Jodkalium	am.	am.	am.	2	2	2
Pierolonsäure	am.	am.	am.	am.	am.	am.

Wie aus der Tabelle hervorgeht, ist Essigsäure, als schwache Säure, ein Reagens auf Opiumalkaloide, daß den anderen Säuren in der Empfindlichkeit weit vorzuziehen ist.

D. Der Nachweis der sechs Haupt-Opiumalkaloide nebeneinander.

Der Gang der Untersuchung findet sich in nachstehender Uebersicht schematisch beschrieben. Einige Einzelheiten seien hier voran geschickt.

Dragendorff[1]) gibt an, daß Papaverin, Narcein und Spuren Narkotin aus saurer Lösung in Chloroform übergehen. Kippenberger kommt zu dem Ergebnis, daß aus saurer wässeriger Lösung in Chloroform übergehen: Narkotin, Papaverin, Narcein und auch Spuren Thebain. Kippenberger[2]) arbeitete meistens mit Flüssigkeiten, welche 200 mg Alkaloid enthielten.

Wie zu erwarten war, konnten die Alkaloide auch in den Verdampfungsrückständen nachgewiesen werden, welche erhalten wurden beim Ausschütteln von je $^1/_{100}$ mg Narkotin, Papaverin,

[1]) G. Dragendorff, Erm. d. Gifte, 4. Aufl., S. 151.
[2]) C. Kippenberger, Z. anal. Chem. 39, 290 (1900).

Narcein und Thebain, jedes für sich, in 1 ccm 1% Salzsäure gelöst und mit dem gleichen Volum Chloroform ausgeschüttelt.

Diese Lösungen läßt man stets in der Ecke des Objektträgers verdunsten, und zwar mit der Vorsicht, daß der Rückstand auf einen kleinen Raum beschränkt bleibt.

Der Nachweis von Spuren Papaverin neben einem großen Ueberschuß von Narkotin beruht auf fraktionierter Fällung. Der Vorteil dieser Arbeitsmethode geht hervor aus folgenden Belegen: $^1/_{100}$ mg Narkotin und $^1/_{1000}$ mg Papaverin konnten nebeneinander nicht direkt nachgewiesen werden, während in einer Mischung von $^3/_{100}$ mg Narkotin und $^1{}_{1000}$ mg Papaverin nach fraktionierter Fällung mit Natriumacetat das Papaverin leicht nachgewiesen werden konnte.

Bei Anwesenheit sehr geringer Mengen von Papaverin kann es notwendig sein, das Umkrystallisieren der Fällung mit Caesium-Cadmiumjodid durch Erwärmen einige Male zu wiederholen.

Einige Versuche wurden ferner angestellt, um die Empfindlichkeit der hier beschriebenen Trennungsmethoden zu kontrollieren und ihre Richtigkeit bei großer Differenz in der Konzentration der anwesenden Alkaloide zu erproben. In den hier folgenden Alkaloidgemischen, welche jedesmal mit 1% Salzsäure zu 2 ccm Flüssigkeit gelöst wurden, konnten die Bestandteile immer nachgewiesen werden:

Narkotin	10 mg	Thebain	$^1/_{100}$ mg
Papaverin	$^1/_{10}$ „	Kodein	$^1/_{100}$ „
Narcein	$^1{}_{100}$ mg	Morphin	5 mg
Thebain	$^1/_{100}$ „	Kodein	$^5/_{100}$ „

Narkotin	$^2/_{10}$ mg
Papaverin	$^{25}{}_{1000}$ „
Narcein	$^5/_{1000}$ „
Thebain	$^1/_{100}$ „
Kodein	$^1{}_{100}$ „
Morphin	$^6/_{10}$ „

Das letztgenannte Gemisch hat die gleiche Zusammensetzung wie die Alkaloide aus 5 mg kleinasiatischem Opium von mittlerem Gehalt.

Endlich wurden auch 10 mg Opium (kleinasiatisches) nach dem unten beschriebenen Gang untersucht. Es gelang alle sechs Alkaloide nachzuweisen.

Schema zur Untersuchung.

I. Pflanzenteile werden mit der fünffachen Menge ammoniakalischer Chloroform-Alkoholmischung drei Stunden geschüttelt. Dann wird filtriert, das Filtrat durch Destillation

von Chloroform befreit und der Rückstand mit 15—20 ccm Chloroform aufgenommen. Jetzt wird mit 20 ccm $^1/_{10}$ Normalsalzsäure kräftig geschüttelt und das Chloroform abdestilliert. Die zurückbleibende salzsaure Alkaloidlösung wird durch Zentrifugieren

---

Niederschlag: Narkotin. Dieses wird identifiziert durch die Bestimmung der Brechungsindices 1,525—1,69.

In Lösung bleiben: der Rest des Narkotins, Papaverin, Narcein, Thebain.

Der Tropfen wird auf einen anderen Objektträger gebracht, aufs neue mit Natriumacetat versetzt und gelinde erwärmt; so lange noch ein Niederschlag entsteht wird dieses Verfahren wiederholt. In den ersten Fällungen findet sich hauptsächlich Narkotin, und zwar in gut ausgebildeten Krystallen; in den zuletzt erhaltenen Präparaten findet sich neben dem Narkotin auch Papaverin.

Eines dieser letzten Präparate wird nach Lösung in einem Tropfen 1%iger Schwefelsäure mit Caesium-Cadmiumjodid versetzt und der Niederschlag umkrystallisiert.

Es werden Krystalle von der Caesium-Cadmium-jodid-Papaverin-verbindung erhalten.

In Lösung bleiben Narcein und Thebain. Man fügt wieder Natriumacetat hinzu und läßt bei gewöhnlicher Temperatur liegen.

Nach 24 Stunden ist Narcein auskrystallisiert, welches durch die Blaufärbung mit Jod identifiziert wird.

Der vom Narcein abgezogene Tropfen wird jetzt kurze Zeit gekocht. Bildet sich hierbei kein krystallinischer Niederschlag, dann fügt man Natriumkarbonat in geringem Ueberschuß hinzu und erwärmt gelinde. Es entsteht ein krystallinischer Niederschlag von Thebain.

Die Identifizierung geschieht durch die Brechungsindices 1,63—1,69.

gereinigt. Der Rückstand im Destillationskolben wird wieder in Chloroform gelöst, mit 10 ccm $^1/_{10}$ N.-Salzsäure gemischt usw., und diese Manipulationen wiederholt, bis in der salzsauren Flüssigkeit kein Alkaloid mehr nachzuweisen ist.

Die klaren sauren Flüssigkeiten werden vereinigt, mit Natriumkarbonat fast neutralisiert und bei gelinder Wärme bis auf einige Kubikzentimeter konzentriert. Diese Lösung wird nun mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit der ammoniakhaltigen Chloroform-Alkoholmischung ausgeschüttelt. Die Ausschüttelung wird mit neuen Portionen der Mischung wiederholt, bis von dieser kein Alkaloid mehr aufgenommen wird. Die gesammelten Ausschüttelungen werden vorsichtig eingedampft und der Rückstand mit ungefähr 2 ccm 1% iger Salzsäure aufgenommen. Auch diese saure Lösung wird wieder durch Zentrifugieren gereinigt. Nach Bedarf kann das Ausschüttelungsverfahren zur weiteren Reinigung wiederholt werden.

II. Opium. 100 mg Opium werden mit 200 mg Kaolin sehr fein zerrieben und drei Stunden mit 5 ccm ammoniakalischer Chloroform-Alkoholmischung geschüttelt. Dann wird zentrifugiert, das Chloroform klar abgegossen und dieses Verfahren einmal wiederholt. Die gesammelten Flüssigkeiten werden bei gelinder Wärme verdunstet und der Rückstand mit 2 ccm 1% iger Salzsäure aufgenommen. Sonst wird wie oben beschrieben verfahren.

A. Die salzsaure Alkaloidlösung wird mit einem gleichen Volum Chloroform ausgeschüttelt. In diesen Auszug gehen über: Narkotin, Papaverin, Narcein und Thebain. Das Chloroform wird auf dem Objektträger verdunstet und der Rückstand mit einem Tropfen 10% iger Essigsäure extrahiert. Die vier Alkaloide gehen in Lösung. Man fügt alsdann einen Krystall Natriumacetat hinzu und erwärmt gelinde. (S. Seite 552.)

B. Die salzsaure Alkaloidlösung wird wiederholt mit einer fünffachen Menge Chloroform ausgeschüttelt, bis dieses kein Alkaloid mehr aufnimmt. Dann wird mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit einem gleichen Volum Benzol (C_6H_6) ausgeschüttelt. Es geht in Lösung: Kodein.

Der Verdunstungsrückstand des Benzols wird in einem Tropfen 1%iger Schwefelsäure gelöst und das Kodein mit Caesium-Cadmiumjodid nachgewiesen.

C. Die ammoniakalische Alkaloidlösung wird wiederholt und solange mit der fünffachen Menge Benzol geschüttelt, bis daß der Verdunstungsrückstand von fünf Tropfen Benzol mit Marquis Reagens keine Färbung mehr gibt. Schüttelt man jetzt aus mit

einem gleichen Volum der ammoniakalischen Chloroform-Alkoholmischung, dann geht Morphin in diese über.

Die nähere Identifizierung dieses Alkaloids geschieht wieder mit Caesium-Cadmiumjodid.

Die unter B und C genannten mikrochemischen Reaktionen können durch die Farbenreaktionen ergänzt werden.

II. Der Same.

Ueber das Vorkommen von Alkaloiden in den Samen des *Papaver somniferum* sind die Meinungen der verschiedenen Untersucher geteilt.

Accarrie[1]) gibt an, daß die Samen Morphin enthalten. Sacc[2]) fand dieselben alkaloidfrei. Meurein[3]) fand wieder 3 mg Morphin in 100 g einheimischen Samen und Dieterich[4]) wies in den Samen von in Deutschland kultiviertem Mohn 0,005% Morphin nach. Clautriau[5]) fand die Samen alkaloidfrei; zwar konnte er in einigen Fällen mikrochemisch Morphin mittels Marquis Reagens nachweisen, doch dieser Befund wurde von ihm als von einer auswendigen Verunreinigung mit Milchsaft herrührend gedeutet. Diese Verunreinigung will er auch den früher gefundenen positiven Resultaten zuschreiben.

Bevor ich meine Untersuchung über die Bildung der Alkaloide in der Mohnpflanze anfing, habe auch ich den Samen auf einen Alkaloidgehalt geprüft. Es standen mir vier verschiedene Samensorten zur Verfügung. Zwei dieser waren Herrn Prof. van Itallie vom niederländischen Generalkonsul in Smyrna, Herrn Dr. van Uye Pieterse übermittelt worden. Beide Sorten finden in Kleinasien zur Mohnkultur Verwendung. Sie sind kleiner wie die Samen des einheimischen Mohnes, doch viel keimkräftiger. Ich werde dieselben als „Smyrna hell" und „Smyrna dunkel" bezeichnen wegen der verschiedenen Farbe, welche sie zeigten.

Die aus diesen Samen hervorgegangenen Pflanzen wurden als *Papaver somniferum* L. *spec. pl.* Ed. I (1753) 508, *var. album* D. C., Syst. II (1821), 82 bestimmt. Später erhielt Herr Prof. van Itallie ein blühendes und ein fruchttragendes Exemplar der Pflanze, aus welcher im Vilajet Aïdin Opium gewonnen wird. Diese Pflanze

[1]) Berz, Jahresber. der Chem. IV., 250 (1835).
[2]) Jahresber. Fortschr. der Pharm. 64, (1849).
[3]) Journ. de Pharm. 23, 339 (1853).
[4]) Helfenb. Ann. 1884, 75.
[5]) Rec. Inst. bot. Brux. II., 266.

wurde als *Papaver somniferum* L. bestimmt. Aus diesen Determinationes geht hervor, daß in Kleinasien sowohl die reine Art als auch die Varietät album zur Opiumgewinnung verwendet wird.

Die beiden anderen Samensorten stammten von der Firma Haage & Schmidt in Erfurt; sie trugen die Bezeichnungen *Papaver somniferum opiiferum* und *Papaver somniferum flore rubro*. Die aus diesen Samen hervorgegangenen Pflanzen waren wieder mit *Papaver somniferum* L. *var. album* identisch.

Von der kleinasiatischen Samensorte wurden 9 g (ungefähr 20 000 Samen), von den Erfurter Samen 100 g auf die Gegenwart von Alkaloid untersucht.

Der Same wurde erst durch Sieben und Wenden so gut wie möglich gereinigt. Von anderen Partien wurden die reinen Mohnsamen mit der Pinzette ausgelesen, so daß auch die letzten mechanischen Verunreinigungen entfernt wurden. Die Untersuchung geschah so, daß die Samen dreimal während einer halben Stunde mit $^1/_{10}$ N.-Salzsäure mazeriert wurden. Nach der Filtration wurde die saure Flüssigkeit mittels Na_2CO_3 fast neutralisiert, bis auf einige Kubikzentimeter eingeengt und nach dem oben beschriebenen Gang auf Opiumalkaloide untersucht.

Die Samen wurden weiter durch Waschen mit Wasser von Säure befreit und dann auch auf Alkaloide untersucht.

Die vier genannten Samensorten gaben die gleichen Ergebnisse.

Im sauren Wasser, mit welchem die nicht ausgelesenen Samen vorher mazeriert wurden, konnten nachgewiesen werden: Narkotin, Papaverin, Narcein, Kodein und Morphin. Im Wasser der ausgelesenen Samen fanden sich nur Narkotin und Morphin.

Im Samen konnten nur Spuren Narkotin nachgewiesen werden. Daneben jedenfalls etwas amorphes Alkaloid[1]).

Meine Ergebnisse schließen sich also denjenigen Clautriau's an. Auch ich betrachte die Spuren Alkaloid, welche ich in dem Samen fand, als von einer Verunreinigung mit Milchsaft herrührend.

III. Die junge Pflanze bis zur Blüte.

Thoms[2]) berichtet über die Vorkehrungen, welche zu treffen sind, um in unserem Klima *Papaver somniferum* zu züchten.

---

[1]) Mit dem Namen „amorphes Alkaloid" werden wir Stoffe andeuten, welche, nach dem beschriebenen Verfahren abgeschieden, die allgemeinen Alkaloidreaktionen gaben, aber nirgends krystallinisch erhalten werden konnten.

[2]) Ber. D. Pharm. Ges. 17, 4 (1907).

Will man normal entwickelte reife Pflanzen bekommen, dann muß die Entfernung der einzelnen Pflanzen nicht weniger als 10 cm betragen.

Um Pflanzen sammeln zu können von beliebigem Alter, säete ich den Samen ziemlich dicht. Von dem Zeitpunkte an, wo die jungen Pflanzen gerade hervorkamen, wurde regelmäßig ausgerissen mit der Vorsorge, daß die Verteilung der Pflanzen gleichmäßig wurde, und daß die zurückbleibenden Pflanzen schließlich die gewünschte Entfernung besaßen. Die jedesmal ausgerissenen Pflanzen, von welchen also das Alter genau bekannt war, wurden für die Untersuchungen benutzt.

Diese Untersuchungen, welche alle Organteile während der ganzen Vegetationsperiode umfassen, konnten natürlich nicht in der kurzen Zeit einer Periode beendigt werden. Um das Material so aufzuheben, daß Umsetzung der Alkaloide ausgeschlossen war, wurden die Pflanzen gleich nach der Einsammlung fein zerschnitten und in Alkohol gebracht.

Beim Schneiden der Kapseln und der Stengel wurde immer Sorge getragen, daß der austretende Milchsaft nicht verloren ging und auch die anderen Pflanzenteile nicht verunreinigte. Wenn das so gesammelte und aufgehobene Material in Bearbeitung genommen werden sollte, wurde der Alkohol bei gelinder Wärme (40—50°) auf dem Wasserbade entfernt und die Erwärmung so lange fortgesetzt, bis das Material genügend trocken war. Die trockene Masse wurde dann pulverisiert und nach der angegebenen Methode untersucht.

Um die Pflanze auch in dem ersten Stadium der Keimung untersuchen zu können, wurden die Samen erst dreimal mit $^1/_{10}$ N.-Salzsäure, dann mit Wasser gewaschen und dann zwischen Filtrierpapier gebracht, welches mit einer Lösung von 0,5 g Na_2SO_4 und 1 g KNO_3 in dem Liter befeuchtet worden war. Dann wurden dieselben in den Brutschrank übergeführt; sie verweilten in diesem 3. 6 resp. 10 Tage. Die so aus den Samen „Smyrna hell" und „Smyrna dunkel" (von jeder Sorte ungefähr 20 000 Stück) gezogenen Keimpflanzen wurden auf Alkaloid untersucht. Immer konnten zahlreiche Narkotinkrystalle mit den Brechungsindices 1,525 und 1,69 gefunden werden.

In jungen Pflanzen der Sorte „Smyrna dunkel", welche sich im Freien entwickelt hatten, konnte nach 12, 16, 20 und 25 Tagen ebenfalls Narkotin nachgewiesen werden. Die Pflanzen im Alter von 30 Tagen enthielten außerdem Kodein und diejenigen im Alter von 36 Tagen auch noch Papaverin und Morphin.

Aus den vielen Analysen, welche ausgeführt wurden, folgen hier einige:

Pflanzen „Smyrna dunkel". Alter 30 Tage.
Zahl der Pflanzen ± 1600.
Länge 32—42 mm.
Epicotyle Achse besitzt schon 4 Blättchen.
Gewicht 18,5 g (lufttrocken 2,1 g).
Gefunden: Narkotin und Kodein.

Kodein war hier sowohl mittels Caesium-Cadmiumjodid, wie mit den üblichen Farbreaktionen nachzuweisen. Der Nachweis des Morphins gelang auf keine Weise.

Kodein, das Methylderivat des Morphins, wird in der Pflanze also früher gebildet wie das Morphin.

Pflanzen „Smyrna dunkel". Alter 36 Tage.
Zahl der Pflanzen ± 2700.
Länge 5—7 cm.
Gewicht 500 g (lufttrocken 64 g).
Gefunden: Narkotin, Papaverin, Kodein und Morphin.

Diese vier Alkaloide wurden ferner gefunden in Pflanzen „Smyrna dunkel" von 38, 44, 48 und 51 Tagen. Daß dieselben sowohl in der Wurzel, als auch im Stengel und in den Blättern vorkommen, geht aus folgenden Analysen hervor:

Pflanzen „Smyrna dunkel". Alter 52 Tage.
Länge 15—25 cm.
Gewicht der Wurzeln 20 g (lufttrocken 4,1 g).
Gefunden in den Wurzeln: Narkotin, Kodein und Morphin.
In den Stengeln und Blättern: Narkotin, Papaverin, Kodein und Morphin.

Bei Pflanzen, gezogen aus den beiden Erfurter Samensorten, wurden analoge Ergebnisse erzielt, doch konnten Kodein und Morphin schon in einem jüngeren Stadium nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse von 30 Analysen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Schon nach drei Tagen bildet sich Narkotin im keimenden Samen.

2. Die Alkaloide treten in folgender Reihenfolge in der Pflanze auf: Narkotin, Kodein, Morphin und Papaverin.

3. In Pflanzen (Smyrna dunkel) im Alter von 36 Tagen und 5—7 cm Länge finden sich schon diese vier Alkaloide.

4. In Pflanzen aus Erfurter Samen, 21 Tage alt und 4 cm lang, konnten schon Narkotin, Kodein und Morphin nachgewiesen werden.

IV. Die Pflanze von der Blüte bis zur Reife.

Um Raum zu ersparen werden die Analysen-Ergebnisse in untenstehender Tabelle zusammengestellt.

Name der untersuchten Pflanzen bez. Pflanzenteile	Alter in Tagen	Zahl	Gewicht in Grammen	Luft-trockenes Gewicht	Länge mm	Dicke mm	Narkotin	Papaverin	Narcein	Thebain	Codein	Morphin	Amorphes Alkaloid
Blühende Pflanzen „Smyrna dunkel“ .	51	175	150	21,5			+				+	+	
Blütenblätter von 800 Pflanzen „Smyrna dunkel“	53		50	6,1			+	+			+	+	
Fruchtknoten u. Staubfäden derselb.	53		66	9,9			+	+			+	+	
Stengel und Blätter derselben . .	53		300	40,7			+	+			+	+	
Wurzeln derselben Pflanzen . . .	53		20	5			+	+			+	+	
Blütenblätter der Pflanzen „Smyrna dunkel“. Länge 25—35 cm . . .	56		100	11,5			+	+			+	+	
Staubfäden derselben Pflanzen . .	56		4	1,77			—	—			—	—	+
Kleinste Fruchtknoten derselben .	56		25	4,48	6—9	4—5	+	+			+	+	
Größte Fruchtknoten derselben .	56		180	19,5	9—14	5—9	+	+			+	+	
Stengel derselben	56		250	39,8			+	+			+	+	
Blätter derselben	56		500	81			+	+			+	+	
Wurzeln derselben	56		60	15			+	+			+	+	
Samenkapseln von ausgeblühten Pflanzen „Smyrna dunkel“	64		250	32	15—25	10—13	+	+			+	+	
Stengel derselben	64		300	49			+	+			+	+	
Blätter derselben	64		250	42			+	+			+	+	
Wurzeln derselben	64		24	8,5			+				+	+	
Samenkapseln von ausgeblühten Pflanzen „Smyrna dunkel“	66		250	43,5	22—28	10—16	+	+	+		+	+	
Stengel derselben	66		220	59			+	+	+		+	+	
Blätter derselben	66		300	50			+		+		+	+	
Wurzeln derselben	66		25	7			+				+	+	
Samenkapseln von ausgeblühten Pflanzen „Smyrna dunkel“	76	100	125	24 5	25—30	13—18	+	+			+	+	
Unreifer Same derselben	76		60	17,5			+						

somniferum Opiiferum“	69		14	5			+				+	+	
Fruchtknoten derselben	69		11	4,3			+				+	+	
Stengel derselben	69		100	36,4			+				+	+	
Blätter derselben	69		150	23,8			+				+	+	
Wurzeln derselben	69		5,5	2,6			+				+	+	
Blütenblätter der Pflanzen „Papaver somniferum Opiiferum“	76	200	30	4,15			+				+	+	
Staubfäden derselben	76		2	0,74									+
Fruchtknoten derselben	76		40	6,17	8—26	5 - 12	+				+	+	
Stengel derselben	76		345	110			+				+	+	
Blätter derselben	76		130	33			+				+	+	
Wurzeln derselben	76		30	8,5			+				+	+	
Samenkapseln der ausgeblühten Pflanzen „Papaver somniferum Opiiferum“	84		200	56,7	10—14	3—6	+				+	+	
Stengel derselben	84		180	79			+				+	+	
Blätter derselben	84		75	46			+				+	+	
Wurzeln derselben	84		10	6,36			+				+	+	
Samenkapseln der ausgeblühten Pflanzen „Papaver somniferum Opiiferum“	84		100	32,6	14—18	10—14	+	+			+	+	
Stengel derselben	84		80	32			+				+	+	
Blätter derselben	84		25	19			+				+	+	
Wurzeln derselben	84		5	3,2			+				+	+	
Samenkapseln der ausgeblühten Pflanzen „Papaver somniferum Opiiferum“	84		245	40	16—20	11—15	+	+			+	+	
Blütenblätter der Pflanzen „Papaver somniferum flore rubro“	76	250	40	5			+				+	+	
Staubfäden derselben	76		1,6	0,66									+
Fruchtknoten derselben	76		57	9	7—20	4—12	+	+			+	+	
Stengel derselben	76		370	56,5			+				+	+	
Blätter derselben	76		170	36	15—19	11—15	+				+	+	
Wurzeln derselben	76		40	9,4			+				+	+	
Samenkapseln der Pflanzen „Papaver somniferum flore rubro“	84		110	36			+	+			+	+	
Stengel derselben	84		90	37			+				+	+	
Blätter derselben	84		29	20			+				+	+	
Wurzeln derselben	84		6	3,7			+				+	+	

Die in der Tabelle verzeichneten Analysen gestatten die folgenden Schlüsse:

1. Die blühende Pflanze enthält bis zur Reife in all ihren Organen, mit Ausnahme der Staubfäden, Narkotin, Kodein und Morphin. Die Pflanzen „Smyrna dunkel" außerdem noch Papaverin.

2. In den Fruchtknoten und Stengeln der Smyrnapflanzen konnten, ungefähr 10 Tage nach der Blüte, Narkotin, Papaverin, Narcein, Kodein und Morphin nachgewiesen werden; auch in den Blättern dieser Pflanzen wurde Narcein gefunden.

3. Die Samenkapseln der einheimischen Sorten enthalten ungefähr 10 Tage nach der Blüte: Narkotin, Papaverin, Kodein und Morphin. Narcein wurde hier nicht gefunden.

4. Bei den Untersuchungen wurde gefunden, daß die Smyrna-Pflanzen durchschnittlich viel reicher an Alkaloid, und zwar an Narkotin, sind. So konnte bei verschiedenen der angeführten Analysen in den einheimischen Sorten Narkotin nur mit Mühe nachgewiesen werden, wogegen diese Base bei den übereinstimmenden Analysen der Smyrnapflanzen in zahlreichengroßen Krystallen erhalten wurde.

5. Pflanzen, welche zwar von gleichem Alter, doch von verschiedener Entwickelung sind, enthalten in allen Organen dieselben Alkaloide, mit Ausnahme des Papaverins, das nur in den größeren Samenkapseln gefunden wurde.

6. Es ergab sich weiter, daß von der Blüte ab die Menge an Alkaloid in dem Fruchtknoten größer ist, wie in allen übrigen Organen; die Zusammensetzung des Milchsaftes ist also in allen Teilen der Pflanze nicht die gleiche.

Dieses geht auch aus den folgenden Versuchen hervor:

Kräftig entwickelte einheimische Mohnpflanzen wurden auf verschiedenen Höhen durchgeschnitten; der Milchsaft, welcher an den Schnittflächen hervortrat wurde aufgefangen. Schon mit dem bloßen Auge konnte ein deutlicher Unterschied wahrgenommen werden. Der Milchsaft, welcher aus dem Fuß der Samenkapsel fließt ist immer viel weißer und dicker als der Milchsaft aus dem Stengel.

Wurde in dem so erhaltenen Milchsaft mit Marquis' Reagens reagiert, dann trat die Färbung desto stärker ein, je nachdem der Schnitt näher an dem Fruchtknoten angebracht worden war. Der Milchsaft aus dem Fruchtknoten gibt die Reaktion immer sehr stark; in den untersten Teilen des Stengels wird Milchsaft gefunden, welcher die Reaktion nicht mehr zeigt. Zwischen diesen Extremen findet man alle Uebergänge.

Die Unterschiede nehmen mit dem Alter zu. Beim Anfang der Reife sind dieselben viel deutlicher als in der Blütezeit.

(Fortsetzung folgt.)

Handelsgesellschaft Deutscher Apotheker

m. b. H.

Berlin NW. 21, Dortmunderstr. 11/12

Cöln — Dresden — München

empfiehlt den Herren Apothekenbesitzern folgende unter eigener **Kontrolle** stehende

Medizinal-Weine und Cognacs:

Ungarwein, Sherry, Portwein, Malaga, Bordeaux-, Rhein- und Moselweine, deutsche und französische Cognacs und Schaumweine.

Außer diesen genannten können sämtliche anderen Weine und Spirituosen von der **Handelsgesellschaft** bezogen werden, man verlange ausführliche Preisliste.

Die Lieferung erfolgt für Groß-Berlin frei Haus, nach außerhalb frei Bahnhof Berlin.

Den Mitgliedern der Handelsgesellschaft werden alle gefl. Weineinkäufe bei der Gewinnverteilung in Anrechnung gebracht, weshalb wir bitten, auch den Bedarf in Weinen für den Privatgebrauch bei der Handelsgesellschaft zu decken.

ICHTHYOL.

Der Erfolg des von uns hergestellten speziellen Schwefelpräparats hat viele sogenannte Ersatzmittel hervorgerufen, welche **nicht identisch mit unserem Präparat sind** und welche obendrein unter sich verschieden sind, wofür wir in jedem einzelnen Falle den Beweis antreten können. Da diese angeblichen Ersatzpräparate anscheinend unter Mißbrauch unserer Marken **„Ichthyol"** und **„Sulfo-ichthyolicum"** auch manchmal fälschlicherweise mit

Ichthyol

oder

Ammonium sulfo-ichthyolicum

gekennzeichnet werden, trotzdem unter dieser Kennzeichnung nur unser spezielles Erzeugnis, welches einzig und allein allen klinischen Versuchen zugrunde gelegen hat, verstanden wird, so bitten wir um gütige Mitteilung zwecks gerichtlicher Verfolgung, wenn irgendwo tatsächlich solche Unterschiebungen stattfinden.

Ichthyol-Gesellschaft
Cordes, Hermanni & Co.
HAMBURG.

Die direkten Steuern in Preussen

für den Gebrauch der Apotheker

nach den seit 1906 erlassenen Gesetzen und der neuesten Rechtsprechung bearbeitet.

Einkommensteuergesetz. Ergänzungssteuer. Gewerbe- und Betriebssteuer. Grund- und Gebäudesteuern. Gemeindesteuern (Umsatzsteuern). Kreissteuern (Umsatzsteuern).

Fünfte gänzlich umgearbeitete Auflage.

Herausgegeben vom Deutschen Apotheker-Verein.

—— Preis M. 1,60 portofrei. ——

Zu beziehen vom **Deutschen Apotheker-Verein, Berlin NW. 87**

Neu! Neu!

General-Katalog für Apotheken

ein Führer durch die Apothekenräume zur schnellen Auffindung der Arzneimittel von **Dr. Martin Fraenkel,** Berlin. Zweite, neu umgearb. u. vervollständigte Auflage 1908.

Selbstverlag d. Deutschen Apotheker-Vereins, Berlin NW. 87.

Der vorliegende Katalog enthält die zurzeit gebräuchlichen Arzneimittel mit Einschluß der neuesten Präparate. Er zeichnet sich besonders durch gute Ausstattung und handliche Form aus. Durch fetten Druck sind die im Arzneibuch aufgeführten Arzneimittel hervorgehoben und die Mittel der Series medicaminum und die in der 3. Ausgabe des Ergänzungsbuches zum Arzneibuch für das Deutsche Reich (bearbeitet und herausgegeben vom Deutschen Apotheker-Verein) enthaltenen Arzneimittel sind besonders gekennzeichnet. Die als Wortzeichen geschützten Arzneimittel sind mit einem Kreuz versehen und auch unter ihrem wissenschaftlichen Namen aufgeführt. Neben den drei Spalten wie »Offizin«, »Material-Kammer«, »Arzneikeller« findet man noch Raum für Hinzufügung weiterer Standorte, wie Giftkammer, Kräuterboden, Laboratorium, Nebenkeller u. a. m.

Zum Nachtragen neuer und nicht vorgedruckter Mittel ist auf jeder Seite in zweckmässiger Weise reichlich freier Raum gelassen.

Der Preis des kartonierten Exemplars beträgt nur **Mark 5,—.**

Sapolentum Hydrarg. Görner

zur farblosen Quecksilber-Schmierkur

ist in Gelatinekapseln dispensierte 33⅓% Quecksilbersalbe, löst sich in Wasser, wie ungt. ciner. in Papier.

Zu beziehen durch alle Großhandlungen oder direkt von

Görner, Hofapotheker

Berlin W., Ansbacherstr. 8.

Die geehrten Leser werde gebeten, bei Bestellungen au die Anzeigen unserer Zeitschri Bezug nehmen zu wollen.

Diesem Heft liegt ein Prospekt der Firma Bonneß & Hachfeld, Potsda betreffend Selbstunterrichtswerke etc., bei.

Börsenbuchdruckerei Denter & Nicolas, Berlin C., Neue Friedrichstraße 43.

ARCHIV

DER

PHARMAZIE

herausgegeben

vom

Deutschen Apotheker-Verein

unter Redaktion von

E. Schmidt und **H. Beckurts.**

Band 248. Heft 8.

BERLIN.
Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins.
1910.

Ausgegeben den 26. November 1910.

INHALT.

Seite

M. G. J. M. Kerbosch, Bildung und Verbreitung einiger Alkaloide in Papaver somniferum L. (Schluß) 561
E. Schmidt, Ueber das Kreatinin 568
G. Kunze, Ueber das Methyl-, Dimethyl- und Trimethyl-Kreatinin 578
C. Henzerling, Ueber das Aethyl-Kreatinin 594
L. van Itallie und **M. Kerbosch**, Beiträge zur Zusammensetzung des Opiums 609
Dieselben, Die Opiumzucht im Norden Chinas 614
L. Vanino, Ueber die Bologneser Leuchtsteine 616
H. B. Koldewijn, Uebergang von Arzneimitteln in die Milch . 623

Eingegangene Beiträge.

O. Tunmann, Ueber die Alkaloide in Strychnos Nux vomica L. während der Keimung.
H. Solereder, Ueber die Stammpflanze der chinesischen Droge Tai-tsa-ju.
J. Gadamer, Ueber das Dihydroberberin.
L. Vanino, Ueber das Wismut.
E. Schmidt, Ueber die Alkaloide der Samen von Datura Metel.

(Geschlossen den 18. XI. 1910.)

Prof. Dr. Soxhlet's **Nährmittel**

für Säuglinge als Dauernahrung in den Fällen, in denen die natürliche Ernährung nicht durchführbar ist, sowie für ältere Kinder und Erwachsene während und nach zehrenden Krankheiten.

Nährzucker und verbesserte **Liebigsuppe** in Pulverform in Dosen von ½ kg Inhalt zu M. 1,50.

Nährzucker-Kakao in Dosen von ½ kg Inhalt zu M. 1,80.

Eisen-Nährzucker mit 0,7% ferrum glycerin-phosphoric. die Dose von ½ kg Inhalt M. 1,80. **Eisen-Nährzucker-Kakao** mit 10% ferrum oxydat. saccharat. sol. Ph. IV. die Dose von ½ kg Inhalt M. 2,—.

Leicht verdauliche **Eisenpräparate** klinisch bewährt bei Atrophie und Anämie.

Den H. H. Aerzten Literatur und Proben kosten- und spesenfrei.

Nährmittelfabrik München G. m. b. H. in Pasing bei München.

Anzeigen.

1/1 Seite zum Preise von M 50.—; 1/2 Seite zum Preise von M 30.—; 1/4 Seite zum Preise von M 20.—; 1/8 Seite zum Preise von M 10.—. Die Grundschrift ist Petit. Beilage-Gebühr für das Tausend der Auflage — 5100 — M 10.—. Für Beilagen, welche nicht dem Format des „Archiv“ entsprechen, bleibt besondere Vereinbarung vorbehalten.

C 28 1910

V. Die Pflanze während der Reifung und dem Absterben.

Namen der Pflanzenteile	Alter in Tagen	Zahl	Gewicht in Grammen	Lufttrockenes Gewicht	Länge mm	Dicke mm	Narkotin	Papaverin	Narcein	Thebain	Kodein	Morphin	Amorphes Alkaloid
Noch grüne Samenkapseln von Pflanzen „Smyrna dunkel“ . . .	98		65	16,4	12—23	8—18	+	+			+	+	
Stengel derselben	98		53	15			+				+	+	
Blätter derselben	98		16	10,8			+				+	+	
Wurzeln derselben	98		2,8	1,9			+				+	+	
Ganz gelbe Samenkapseln von Pflanzen „Smyrna dunkel“ . . .	98		45	30,6	18—24	9—12	+		+		+	+	
Stengel derselben	98		115	42			+				+	+	
Blätter derselben	98		27	17,5			+				+	+	
Wurzeln derselben	98		15	6,2			+				+	+	
Samenkapseln von Pflanzen „Smyrna dunkel“, welche ganz gelb und trocken geworden sind	114		12,6	9,2			+		+		+	+	
Stengel derselben	114		15,5	8,3			+				+	+	
Blätter derselben	114		0,9	0,71									
Wurzeln derselben	114		2,1	1,1			+					+	

Die in der Tabelle verzeichneten Analysen führen wieder zu den folgenden Ergebnissen:

1. Bei der Reife der Pflanzen verschwinden die Alkaloide nicht. In allen Organen konnten Narkotin, Kodein und Morphin nachgewiesen werden. In den Samenkapseln außerdem Narcein. Gewöhnlich wird die gelbe Farbe der Samenkapsel als Zeichen der Reife angenommen. Es hat sich aber ergeben, daß in noch grünen und in schon ganz gelben Pflanzen, die gleichen Alkaloide anwesend sind.

2. Erst wenn die Blätter ganz dürr geworden sind, ist in denselben kein Alkaloid mehr nachzuweisen. In den Samenkapseln, Stengeln und Wurzeln derselben Pflanzen können aber noch deutlich Narkotin, Narcein, Kodein und Morphin nachgewiesen werden.

VI. Pflanzen ohne Stickstoffnahrung.

Wie sich aus der qualitativen Untersuchung ergeben hat, enthalten die Samen „Smyrna dunkel" so wenig Alkaloid, daß dieses fast nicht nachgewiesen werden kann. Es stellte sich weiter heraus, daß die Samen ganz frei von Nitraten sind.

Um zu ermitteln, ob sich in dem keimenden Samen auch Alkaloide bei Abwesenheit des Stickstoffs in der Nahrung bilden, wurde der Same in Sand ausgesäet, welcher zuvor durch Waschen von Nitraten und Ammonverbindungen befreit worden war. Das Keimbett wurde mit soviel einer Lösung von 500 mg Natriumsulfat in dem Liter befeuchtet, daß die Menge der Lösung nicht mehr als zwei Drittel der Wasserkapazität des Sandes betrug.

Die Keimschalen wurden in einem Falle in einem geräumigen Lokal, gegen Norden gelegen, aufbewahrt. Am Tage waren sie stets offen; während der Nacht wurden sie mit einer Glasplatte bedeckt. Dieser Versuch, welcher im Mai stattfand, gab, speziell was auftretende Schimmelwucherung betrifft, günstigere Ergebnisse als die Versuche, welche im Winter in dem Thermostat angestellt wurden.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß, auch ohne Zufuhr des Stickstoffs von außen, Bildung des Narkotins in dem keimenden Samen stattfindet, und zwar wurde kein großer Unterschied in den Mengen des Narkotins wahrgenommen bei Pflanzen, welche mit oder ohne Stickstoffnahrung zur Entwickelung kamen. In beiden Fällen war die Menge des Narkotins unvergleichlich viel größer als die, welche sich im ungekeimten Samen vorfand.

Bezeichnung der Samen	Dauer der Keimung in Tagen	Zahl der Samen	Temperatur des Thermostats	Narkotin	Papaverin	Narcein	Thebain	Kodein	Morphin	Amorphes Alkaloid
Smyrna dunkel . .	3	± 20000	20°	+						+
Smyrna dunkel . .	6	± 20000	20°	+						+
Smyrna dunkel . .	10	± 20000	20°	+						+
Smyrna hell	3	± 20000	20°	+						+
Smyrna hell	6	± 20000	20°	+						+
Smyrna hell . . .	10	± 20000	20°	+						+
Smyrna hell, Keimung im Freien	15	± 20000	15-20°	+						+

Da Nitrate nicht nachgewiesen werden konnten, muß der zur Bildung des Narkotins benötigte Stickstoff vom Eiweiß herrühren. Dieses Resultat ist ganz im Einklang mit Pictet's Theorie, nach welcher die Alkaloide als stickstoffhaltende Abbauprodukte der zellularen Umsetzungen zu betrachten sind.

Der Meinung, daß Alkaloide von den Pflanzen zur Synthese des Eiweißes benutzt werden, kann ich, wenigstens im vorliegenden Falle, nicht beipflichten. Narkotin kann unmöglich zu diesem Zwecke dienen; wäre dieses der Fall, dann müßte Narkotin in den Fällen verbraucht sein, wenn die Pflanze am meisten des Stickstoffs bedarf. Wie oben angeführt, fand jedoch gerade das Umgekehrte statt.

Daß es Fälle gibt, in welchen Alkaloidstickstoff zur Eiweißsynthese benutzt werden kann, geht hervor aus den Untersuchungen Weevers'[1]) „Ueber die physiologische Bedeutung des Koffeins und des Theobromins in Theaarten".

Quantitativer Teil.

Meine Untersuchungen würden allzu unvollkommen sein, wenn ich nicht versucht hätte, die Ergebnisse der qualitativen Untersuchung durch eine quantitative zu ergänzen. Leider ist die Menge der Alkaloide in den Mohnpflanzen ziemlich gering. Unter den günstigsten Bedingungen beträgt die Opiumausbeute aus einer Pflanze ungefähr 20 mg und da, wie von Thoms angegeben wird[2]), die Pflanze bei der Opiumeinsammlung wahrscheinlich fast erschöpft wird, hat man für eine quantitative Bestimmung etwa 150 fast reife Pflanzen in Bearbeitung zu nehmen,

[1]) Ann. du Jardin de Buitenzorg II., Vol. VI, 1—78.

[2]) Arb. Pharm. Inst. Berlin, 6, 208 (1909).

entsprechend ungefähr 3 g Opium. Für eine Analyse wären dann + 3000 g frische oder 600 g trockene Pflanzen zu verwenden.

Aus dieser Menge würden nach den für Opium angegebenen Gehaltszahlen nur ziemlich kleine Alkaloidquantitäten erhalten werden können, welche für unreife Pflanzen und Pflanzenteile noch niedriger veranschlagt werden müssen.

Unter derartigen Bedingungen mußte von einer absolut exakten Methode der Alkaloidbestimmung abgesehen werden. In Anbetracht der von Thoms[1]) dargelegten Tatsache, daß vor der Blüte die Menge des anwesenden Narkotins bedeutend größer ist, als die des Morphins und des Kodeins, habe ich die Morphinbestimmung nicht ausgeführt, da die Bestimmungen in einem Material mit 0,05% und weniger nicht mit hinreichender Genauigkeit auszuführen sind. Auch mußte von der Kodeinbestimmung nach einigen Versuchen Abstand genommen werden. Bei der Titration war der Farbenumschlag nicht deutlich genug zu beobachten.

Nur von einer Narkotinbestimmung waren einigermaßen vergleichbare Zahlen zu erwarten. Durch Vorversuche wurde ermittelt, daß die zu diesem Zweck von van der Wielen[2]) gegebene Methode auch bei meinem Material ziemlich gute Ergebnisse erzielen ließ. Bei Vermischung von 3 g Opium, welche 145 mg Narkotin enthielten, mit 500 g eines Pflanzenpulvers, so daß der Narkotingehalt der Mischung 0,029% betrug, wurde bei vier verschiedenen Analysen, der Narkotingehalt zu 0,023—0,025—0,022 bis 0,024% gefunden.

Diese Methode habe ich zu meinen Versuchen schließlich in folgender Weise angewandt: Das pulverisierte Pflanzenmaterial wurde mit 2000 g Spiritus von 90% während 6 Stunden am Rückflußkühler erhitzt; nach der Abkühlung wurde der verdampfte Spiritus wieder ergänzt und von dem Auszug ein möglichst großer, gewogener Teil im Vacuo vom Spiritus befreit. Der Rückstand wurde noch heiß mit 100 ccm 1% iger Salzsäure geschüttelt. Nach der Abkühlung wurde 1 g Kaolin hinzugefügt, umgeschüttelt und filtriert. Kolben und Filter wurden einige Male mit einigen Kubikzentimetern Wasser nachgewaschen.

Das Filter mit seinem Inhalt wurde in den Extraktionskolben zurückgebracht und mit 30 ccm Spiritus von 95% am Rückflußkühler erwärmt; der Auszug wurde wieder mit Salzsäure enthaltendem Wasser geschüttelt usw. Diese Manipulationen wurden

---

[1]) Ibidem, 6, 215 (1909).

[2]) Pharm. Weekblad 40, 189 (1903).

so oft wiederholt, bis 5 Tropfen des sauren Filtrats weder mit Mayer's Reagens, noch mit Jod-Jodkalium einen Niederschlag gaben.

Es wurde so eine hellgelb gefärbte salzsaure Lösung der Alkaloide erhalten, welche, nach dem Hinzufügen eines geringen Ueberschusses Magnesiumoxyd, im luftleeren Raum auf 20 ccm eingeengt wurde. Der Rückstand wurde erst mit 120 ccm Aether geschüttelt, dann mit 20 ccm 10 %iger Kalilauge versetzt und noch 3 Stunden geschüttelt. Die sich meistens bildende Emulsion trennt sich beim ruhigen Stehen in zwei Schichten. Jetzt werden 5 g Traganthpulver hinzugefügt und vorsichtig umgeschwenkt. Es gelingt so eine fast vollständige Abscheidung des Aethers herbeizuführen, so daß nach einiger Zeit 100 ccm Aetherlösung klar abgegossen werden können. Von dieser wird der Aether im gewogenen Kolben abdestilliert und der Rückstand, nötigenfalls unter Erwärmung, in 3 g Spiritus von 90% gelöst. Nach 24 Stunden ist das Narkotin auskrystallisiert. Die Mutterlauge wird durch ein Filter von bekanntem Gewicht filtriert, die Krystalle in dem Kolben und auf dem Filter mit 5 ccm Spiritus von 90% gewaschen, Filter nebst Inhalt in den Kolben zurückgebracht, bei 100° getrocknet und schließlich gewogen. Mit Berücksichtigung der von van der Wielen angegebenen Korrektion, kann dann der Alkaloidgehalt berechnet werden.

Bei den nach dieser Methode angestellten Versuchen wurden folgende Ergebnisse erzielt:

Namen der Pflanzen bezw. Pflanzenteile.	Alter in Tagen	Zahl	Trockengewicht (105°)	Länge mm	Dicke mm	Narkotingehalt in Prozenten
Pflanzen „Smyrna dunkel“	38	1500	48,5	60—80		0,045
Blütenknospen derselben		56	7,18			0,3
Samenkapseln derselben	80		9	7—11	5—8	0,135
„ „	80		77,7	13—20	10—14	0,049
„ „	80		186	24—31	15—20	0,04
Blätter derselben	80		280			0,0185
Stengel derselben	80					Gehalt an Narkotin war zu klein um eine Gehaltsbestimmung zu tun
Samenkapseln von kräftig entwickelten Pflanzen „Smyrna dunkel“	82	338	181,2	31—38	20—29	0,027

Versuche, Opium zu gewinnen, um den Alkaloidgehalt zu vergleichen mit dem der Pflanzen gleicher Entwickelung als derjenigen, welche das Opium geliefert hatten, gelangen nicht. Die Opiumausbeute war sehr gering. Aus 234 Pflanzen erhielt ich nur 834 mg wasserfreies Opium, eine Menge, die selbst für eine quantitative Bestimmung nicht genügte.

Aus den mitgeteilten Analysen vermeine ich schließen zu können:

1. Pflanzen von 6—8 cm Länge enthalten schon ziemlich viel Narkotin.

2. Die Menge des Narkotins ist in der Blumenknospe am größten und nimmt nach der Blüte allmählich ab.

Auffallend ist, daß bei der qualitativen Untersuchung nirgends Thebain gefunden wurde, ein Alkaloid, das in dem kleinasiatischen Opium immer ohne Mühe nachgewiesen werden kann. Es fragt sich nun, ob Thebain erst gebildet wird, wenn der Milchsaft zum Opium eintrocknet? Diese Entstehung, z. B. aus Kodein, ist in Verbindung mit der chemischen Verwandtschaft nicht ausgeschlossen.

Nun wurde bei den oben erwähnten Analysen eine größere Menge Samenkapseln untersucht, als es bei der qualitativen Untersuchung irgendwo der Fall war. Wenn überhaupt das Thebain vorgebildet in der Pflanze anwesend ist, muß es in dem Spiritus gefunden werden, aus welchem das Narkotin bei der quantitativen Bestimmung auskrystallisierte. Es konnte auch wirklich in zwei Fällen hierin nachgewiesen und mittels der Brechungsindices identifiziert werden.

Thebain ist also ebenso wie die anderen genannten Alkaloide in der Mohnpflanze vorgebildet anwesend.

Ob nun in der Pflanze eine Umbildung des Kodeins in Thebain stattfindet und auch z. B. Kodein aus vorgebildetem Morphin entsteht, kann vorläufig nicht festgestellt werden. Jedenfalls ist die letztgenannte Umbildung nicht wahrscheinlich, da ich Kodein schon in der Pflanze nachweisen konnte, bevor noch Morphin zu finden war.

Zusammenfassung der Resultate.

Der Same von *Papaver somniferum* L. enthält eine Spur Narkotin und amorphes Alkaloid.

In dem keimenden Samen ist schon nach drei Tagen eine bedeutende Menge Narkotin gebildet.

Die Reihenfolge, in welcher die Alkaloide in der Pflanze gefunden werden, ist: Narkotin, Kodein, Morphin, Papaverin, Thebain.

Die vier erstgenannten Alkaloide finden sich schon in Pflanzen, welche 5—7 cm hoch sind.

Die blühende Pflanze enthält bis zur Reife in allen ihren Organen — mit Ausnahme der Staubfäden — Narkotin, Papaverin, Kodein und Morphin.

Die Zusammensetzung des Milchsaftes ist nicht überall in der Pflanze die gleiche.

Die reife Pflanze enthält in all ihren Organen: Narkotin, Kodein und Morphin.

Samen, welche keimen in stickstofffreiem Boden, bilden ebenso gut Narkotin.

Das Narkotin, welches sich bei der Keimung bildet, ist aus Eiweiß entstanden.

Narkotin ist in sehr jungen Pflanzen schon in ziemlich großer Menge anwesend. In der Blütenknospe ist die Menge viel größer als in der unreifen Samenkapsel.

Erklärung der Abbildungen.

I. Krystalle, erhalten mit Caesium-Cadmiumjodid in einem Tropfen, welcher 1 γg Papaverin enthält.

II. Krystalle, erhalten mit Caesium-Cadmiumjodid in einem Tropfen, welcher 0,5 γg Papaverin und 2,5 γg Narkotin enthält.

III. Krystalle, erhalten mit Caesium-Cadmiumjodid in einem Tropfen, welcher 5 γg Kodein enthält.

IV. Krystalle, erhalten mit Caesium-Cadmiumjodid in einem Tropfen, welcher 5 γg Morphin enthält.

V. Papaverin, mittels Caesium-Cadmiumjodid nachgewiesen in Pflanzen von 38 Tagen (Smyrna dunkel).

VI. Kodein, mittels Caesium-Cadmiumjodid nachgewiesen in Pflanzen von 38 Tagen (Smyrna dunkel).

Mitteilungen aus dem pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg.

Ueber das Kreatinin.

Von Ernst Schmidt.

(Eingegangen den 15. VIII. 1910.)

Die Untersuchungen über das Kreatinin, welche mich im Verein mit einigen meiner Schüler seit einem Jahrzehnt beschäftigen, bezweckten einesteils die Isomeren dieser Base darzustellen, bezw. eingehender zu studieren, anderenteils, einige Lücken in der Kenntnis des Kreatinins selbst auszufüllen. Ein Teil der bei diesen Untersuchungen erzielten Resultate ist bereits in diesem Archiv niedergelegt worden, ein weiterer Teil derselben soll, obschon das gesteckte Ziel noch nicht ganz erreicht ist, aus Zweckmäßigkeitsgründen im nachstehenden zur Mitteilung gelangen.

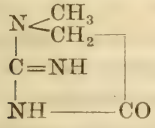
Ehe wir dem Studium der Isomeren des Kreatinins nähertraten, war zunächst die Frage zu entscheiden, ob das typische Kreatinin als solches wirklich in verschiedenen Formen aufzutreten vermag, wie es nach den Angaben von G. S. Johnson[1]) der Fall sein soll. Nach den Beobachtungen dieses Forschers ist das direkt aus Harn dargestellte Kreatinin verschieden von demjenigen, welches resultiert, wenn dieses Harnkreatinin zunächst in Kreatin übergeführt und letzteres dann wieder in Kreatinin verwandelt wird. Dieses Kreatinin soll sich dann ferner auch noch von dem unterscheiden, welches aus Fleischkreatin dargestellt werden kann.

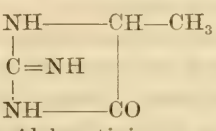
Die vergleichenden Untersuchungen, welche H. Pommerehne und M. Toppelius[2]) in dieser Richtung ausführten, haben jedoch gezeigt, daß in den Kreatininen verschiedenen Ursprungs keinerlei Verschiedenheiten obwalten. Harnkreatinin, Fleischkreatinin und synthetisches Kreatinin erwiesen sich in jeder Beziehung als identisch. Diese Beobachtungen von Pommerehne und Toppelius haben weiter durch die Alkylierungsversuche, welche durch C. Henzerling und G. Kunze zur Ausführung gelangten (siehe die nachstehenden Abhandlungen), volle Bestätigung gefunden, indem weder in den Methyl-, noch in den Aethylderivaten

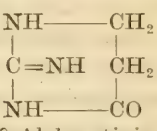
[1]) Proc. of the Royal soc. of London **48**, 493.
[2]) Dieses Archiv **234**, 380.

der Kreatinine verschiedenen Ursprungs irgend eine Verschiedenheit konstatiert werden konnte.

Von Strukturisomeren des Kreatinins waren daher bisher nur zwei, das α- und das β-Alakreatinin bekannt, da das Isokreatinin, welches von Thesen[1]) aus Fischfleich isoliert worden war, sich nach den gleichzeitig von G. Korndörfer[2]) und von E. Poulson[3]) ausgeführten Untersuchungen als identisch mit dem typischen Kreatinin erwies.


Kreatinin

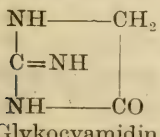

α-Alakreatinin

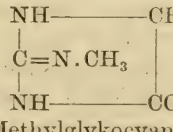

β-Alakreatinin

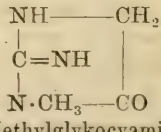
Das α-Alakreatinin ist zurzeit jedoch nur in optisch inaktiver Form bekannt, da die Darstellung der Rechts- und Linksform dieser Base bisher noch nicht erfolgt ist. Nachdem jedoch das α-Alanin durch Emil Fischer in seine beiden optisch aktiven Komponenten zerlegt worden ist, dürfte der synthetischen Gewinnung des Rechts- und Links-α-Alakreatinins besondere Schwierigkeiten kaum noch entgegenstehen. Versuche, das d-, l-Alakreatinin mit Hilfe optisch aktiver Säuren in seine beiden optisch aktiven Komponenten zu spalten, waren bisher noch nicht von dem gewünschten Erfolg begleitet, jedoch sollen dieselben fortgesetzt werden.

Das früher wenig studierte β-Alakreatinin hat auf meine Veranlassung Herr Holm[4]) einer weiteren Untersuchung unterworfen.

Zur Synthese der beiden weiteren Strukturisomeren des Kreatinins schien das Glykocyamidin ein geeignetes Ausgangsmaterial zu sein, da bei der Methylierung desselben sowohl die Möglichkeit der Bildung eines δ-Methylglykocyamidins, als auch eines γ-Methylglykocyamidins gegeben war:


Glykocyamidin

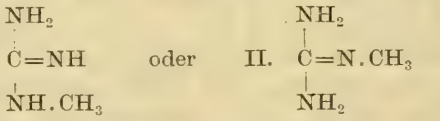

δ-Methylglykocyamidin


γ-Methylglykocyamidin

[1]) Ztschr. f. physiol. Chem. **24**, 1.
[2]) Dieses Archiv **242**, 373.
[3]) Arch. f. exper. Pharm. u. Path. **51**, 227.
[4]) Dieses Archiv **242**, 612.

Die Versuche, welche Herr G. Korndörfer[1]) in dieser Richtung ausführte, lehrten, daß das Glykocyamidin in der Tat durch Einwirkung von Jodmethyl in ein Methylglykocyamidin verwandelt wird, welches sich in seinen Eigenschaften wesentlich von dem Kreatinin unterscheidet.

Zur Ermittelung der Konstitution des auf diese Weise erhaltenen Isomeren des Kreatinins wurde dasselbe damals der hydrolytischen Spaltung mit Barythydrat unterworfen. Als Spaltungsprodukte traten hierbei Ammoniak, Methylamin, Glykokoll und γ-Methylhydantoin auf. Es erschien daher zunächst die Annahme gerechtfertigt, daß das vorliegende Methylglykocyamidin die Methylgruppe in der δ-Stellung enthalte. Eine endgültige Entscheidung hierüber konnte jedoch erst die Natur der Oxydationsprodukte liefern, welche bei der Behandlung dieses Methylglykocyamidins mit Kaliumpermanganat auftraten, indem hier, je nach der Stellung der CH_3-Gruppe, Methylguanidine der Formel:



zu erwarten waren.

Das Korndörfer'sche Methylglykocyamidin ist zu diesem Zweck von Herrn M. Schenck[2]) von neuem dargestellt und zur weiteren Ermittelung der Konstitution oxydiert worden. Hierbei hat sich ergeben, daß jenes Methylglykocyamidin bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat dasselbe Methylguanidin (I) liefert wie das naturelle Kreatinin.

Bei der wesentlichen Verschiedenheit, welche in den Eigenschaften des naturellen Kreatinins und jenes Methylglykocyamidins obwalten, muß letzteres daher als γ-Methylglykocyamidin betrachtet werden.

Die Synthese des δ-Methylglykocyamidins steht daher zurzeit noch aus, jedoch sind Versuche hierzu im Gange. Es ist zunächst versucht worden, die Silberverbindung des Glykocyamidins, welche in ähnlicher Weise wie das Kreatininsilber (siehe unten) dargestellt wurde, mit Jodmethyl in Reaktion zu versetzen. Ich werde hierüber später berichten.

Neben der Darstellung der Isomeren des Kreatinins erschien mir auch die Gewinnung der Homologen dieser Base durch direkte

[1]) Dieses Archiv **242**, 620.
[2]) Ibidem **248**, 376.

Alkylierung derselben von Interesse zu sein, da hierdurch zugleich die Frage eine Beantwortung finden mußte, ob sich das Kreatinin bei der Alkylierung direkt als eine tertiäre, oder wie man nach dem Vorhandensein der beiden Imidgruppen: NH, erwarten sollte, zunächst als eine zweifach sekundäre Base verhält.

Die Einwirkung von Jodäthyl auf Kreatinin ist bereits vor längerer Zeit von C. Neubauer[1]) studiert und hierbei die Bildung von Kreatininäthyljodid und Kreatininhydrojodid konstatiert worden. Die Analyse dieses Kreatininäthyljodids führte zu der Formel $C_4H_7N_3O.C_2H_5J$, die des daraus durch Einwirkung von feuchtem Silberoxyd gewonnenen Aethylkreatinins zu der Formel $C_4H_7N_3O.C_2H_5.OH + \frac{1}{2} H_2O$. Da letztere Verbindung bei erneuter Behandlung mit Jodäthyl nur das als Ausgangsmaterial angewendete Kreatininäthyljodid $C_4H_7N_3O.C_2H_5J$ lieferte, so glaubte Neubauer das Kreatinin als eine tertiäre Aminbase, das Aethylkreatinin dagegen als eine quaternäre Ammoniumbase ansprechen zu sollen.

Mit dieser Annahme steht zunächst die Angabe Neubauer's, daß jenes Aethylkreatinin beim Liegen an der Luft unverändert bleibt, nicht recht im Einklang, da im allgemeinen die quaternären Ammoniumbasen sonst unter diesen Bedingungen mit Begierde Kohlensäure aufnehmen. In direktem Widerspruch damit befinden sich dagegen die Beobachtungen, welche G. Korndörfer (l. c.) an dem Methylkreatinin machte. Diese Verbindung besaß die Zusammensetzung $C_4H_6(CH_3)N_3O$, nachdem dieselbe durch Einwirkung von Kaliumkarbonat auf Kreatininmethylchlorid: $C_4H_7N_3O.CH_3Cl$ bezw. $C_4H_6(CH_3)N_3O, HCl$, das Umsetzungsprodukt des durch Erhitzen von Kreatinin mit Jodmethyl erhaltenen Kreatininmethyljodids mit frisch gefälltem Chlorsilber, abgeschieden und, nach dem Umkrystallisieren, bei 100° getrocknet worden war. Wurde dieses Methylkreatinin alsdann von neuem mit Jodmethyl behandelt, so resultierten Produkte, welche nach der Analyse ihrer Platindoppelsalze als Dimethylkreatinin und als Trimethylkreatinin anzusprechen waren.

Ich habe damals bereits darauf aufmerksam gemacht, daß, wenn bei der Einwirkung des Kaliumkarbonats auf das nach Neubauer a priori gebildete quaternäre Kreatininmethyljodid bezw. Kreatininmethylchlorid nicht eine molekulare Umlagerung herbeigeführt wird, diese Verbindungen nicht den Charakter von quaternären Ammoniumjodiden bezw. -chloriden besitzen können, sondern

[1]) Annal. d. Chem. 119, 49.

als Methylkreatininhydrojodide bezw. -hydrochloride angesprochen werden müssen.

Eine weitere, wenn auch wenig wahrscheinliche Ursache der voneinander abweichenden Beobachtungen Neubauer's und Korndörfer's konnte in der Verschiedenheit des als Ausgangsmaterial angewendeten Kreatinins erblickt werden. Diese Möglichkeit kommt jedoch hier nicht in Betracht, da sowohl Neubauer als auch Korndörfer nur mit Harnkreatinin arbeiteten.

Zur Klärung dieser Verhältnisse habe ich zunächst Herrn C. Henzerling veranlaßt, die Versuche Neubauer's zu wiederholen, und zwar unter Anwendung von Kreatinin verschiedenen Ursprungs (siehe nachstehende Abhandlung). Es hat sich hierbei ergeben, daß das aus Harn und aus Fleischextrakt gewonnene, sowie das synthetisch dargestellte Kreatinin sich gegen Jodäthyl durchaus gleich verhalten. Diese drei Kreatinine lieferten bei der Einwirkung von Jodäthyl Aethylkreatininhydrojodide und Kreatininhydrojodide, welche in ihren Eigenschaften vollständig übereinstimmten. Auch die aus diesen Aethylkreatininhydrojodiden dargestellten freien Basen ließen keinerlei Verschiedenheit erkennen, gleichgültig, ob die Abscheidung derselben mit Hilfe von Kaliumkarbonat (unter Anwendung der Hydrochloride), von Bleihydroxyd oder von feuchtem Silberoxyd erfolgte. Keines dieser Aethylkreatinine zeigte in dem Verhalten den Charakter einer quaternären Ammoniumbase. Bei erneuter Behandlung dieser Aethylkreatinine mit Jodäthyl wurde zwar, entsprechend den Angaben Neubauer's, als Hauptprodukt Aethylkreatininhydrojodid gebildet, jedoch gelang es auch aus den Mutterlaugen kleine Mengen von Diäthylkreatinin zu isolieren.

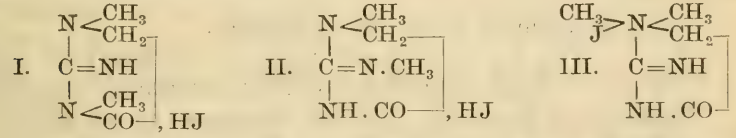
Auch gegen Jodmethyl zeigten jene Aethylkreatinine ein dem Jodäthyl entsprechendes Verhalten. In erster Linie resultierte auch hier Aethylkreatininhydrojodid, jedoch konnte aus den Mutterlaugen der Reaktionsprodukte ebenfalls eine geringe Menge von Methyläthylkreatinin gewonnen werden.

Da das Aethylkreatinin sich nur durch eine sehr geringe Krystallisationsfähigkeit auszeichnet und auch die weitere Alkylierung desselben keineswegs glatt verläuft, so erschien dasselbe als wenig geeignet, um einen wirklichen Einblick in den Reaktionsverlauf zu gewinnen, welcher sich bei der Alkylierung des Kreatinins abwickelt. Ich habe daher Herrn G. Kunze veranlaßt, die bereits von G. Korndörfer (l. c.) ausgeführten Methylierungsversuche des Kreatinins in größerem Umfange wieder aufzunehmen, um

aus der Natur der Spaltungsprodukte der hierbei gewonnenen Methylkreatinine einen sicheren Schluß über die Stellung der Methylgruppe in dem Molekül derselben ziehen zu können.

Die Methylierung des Kreatinins erfolgte unter Benutzung von Fleischkreatinin und von synthetischem Kreatinin unter den gleichen Versuchsbedingungen, welche seinerzeit von Kornd örfer für Harnkreatinin zur Anwendung gelangten. Die hierbei neben Kreatininhydrojodid erhaltenen Methylkreatininhydrojodide $C_4H_6(CH_3)N_3O$, HJ, erwiesen sich als identisch. Das gleiche war der Fall bei den aus diesen Hydrojodiden durch Einwirkung von Kaliumkarbonat und von Bleihydroxyd dargestellten freien Methylkreatininen: $C_4H_6(CH_3)N_3O$. Das unter Anwendung von feuchtem Silberoxyd erhaltene Methylkreatinin konnte zwar nicht zur Krystallisation gebracht werden, jedoch stimmte dasselbe in seinem gesamten Verhalten mit dem auf andere Weise im krystallisierten Zustande gewonnene Methylkreatinin vollständig überein.

Das bei der Methylierung des Kreatinins als Hauptprodukt gebildete Methylkreatininhydrojodid konnte durch folgende Formeln zum Ausdruck gelangen:

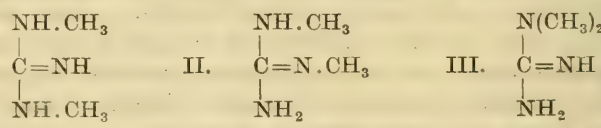


Eine Entscheidung darüber, welche von diesen drei Formeln für die vorliegende Verbindung in Betracht kommt, mußte einesteils das Gesamtverhalten derselben, anderenteils das Verhalten dieser Basen bei der hydrolytischen Spaltung und bei der Oxydation ermöglichen. Schon der Umstand, daß aus jenem Hydrojodid durch Kaliumkarbonat ein Methylkreatinin gebildet wurde, welches im lufttrockenen Zustande in seiner Zusammensetzung der Formel $C_4H_6(CH_3)N_3O + H_2O$, im Vakuum getrocknet, der Formel $C_4H_6(CH_3)N_3O$ entsprach, ließ die Formel III als sehr unwahrscheinlich erscheinen. Auch die Beständigkeit des auf verschiedene Weise aus jenem Jodid isolierten Methylkreatinins gegen Kohlensäure stand mit dem einer quaternären Ammoniumbase, deren Bildung unter Zugrundelegung der Formel III zu erwarten war, nicht im Einklang.

Bei der hydrolytischen Spaltung des aus jenem Jodid dargestellten Methylkreatinins mit Barythydrat wurden im wesentlichen gebildet: Kohlensäureanhydrid, Ammoniak,

Methylamin und Sarkosin, bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung: Oxalsäure und Dimethylguanidin (siehe nachstehende Abhandlung).

Das bei der Oxydation des Methylkreatinins gebildete Dimethylguanidin stimmte in seinem Gold- und Platindoppelsalz, sowohl in den Löslichkeitsverhältnissen, als auch im Schmelzpunkt mit dem von M. Schenck[1]) dargestellten symmetrischen Dimethylguanidin (I) überein. Einen weiteren Beweis, daß in dem gewonnenen Oxydationsprodukt tatsächlich das symmetrische Dimethylguanidin (I) und nicht das unsymmetrische Dimethylguanidin (II bezw. III) vorlag, wurde durch den



krystallographischen Vergleich der Platindoppelsalze erbracht. Herr Privatdozent Dr. A. Schwantke-Marburg, dem ich auch an dieser Stelle für seine freundliche Unterstützung meinen verbindlichsten Dank sage, hatte die Güte mir hierüber folgendes mitzuteilen:

Zur Untersuchung wurde mir übergeben:

A. Dimethylguanidinplatinchlorid, von Dr. G. Kunze durch Oxydation von Methylkreatinin dargestellt.

Prismatische Krystalle. Nur die Messungen in der Prismenzone lieferten brauchbare Resultate. Es ergab sich ein scheinbar rhombischer Querschnitt eines Prismas von etwa 121° mit vorherrschender Abstumpfung beider Kanten durch die Quer- und Längsfläche. Die Winkel stimmen nahezu überein mit den von K. Haushofer (Ztschr. f. Kryst. 6, 1882, 130) für das salzsaure symmetrische Dimethylguanidin angegebenen Werten: hier 60° 30′, bei Haushofer p:b = 59° 55′, q:b = 60° 11′. Nach ihm sind die Krystalle triklin, damit stimmt überein, daß die vorliegenden Prismen schief auslöschen.

B. Symmetrisches Dimethylguanidinplatinchlorid, von Professor E. Schmidt durch Einwirkung von Methylamin auf Jodcyan nach M. Schenck (siehe dieses Archiv 247, 494) dargestellt. Dieses Doppelsalz lag mir in zwei Fraktionen zur Untersuchung vor:

I. (Standglas.) Prismatische Krystalle, genau denen von Dr. Kunze gleichend. Auch hier war nur die Prismenzone zu

[1]) Dieses Archiv 1909, 494.

messen, und es ergaben sich die gleichen Werte wie bei jenen, auffallenderweise wieder innerhalb ziemlich enger Fehlergrenzen auf rhombischen Querschnitt passend. Dagegen war auch hier die Auslöschung schief.

Die Identität mit den von Haushofer beschriebenen triklinen Krystallen wird bewiesen durch Fraktion

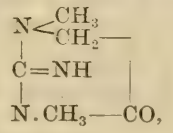
II. (Kleines Gläschen.) Dies sind kleine Kryställchen von ausgesprochen triklinem Habitus mit lebhaft glänzenden Flächen, die in verschiedenen Zonen meßbar waren. Auffallenderweise geben aber nur wenig Flächen gute Signale, die meisten sind gekrümmt oder geteilt (die Teile ein und derselben Fläche machen bisweilen einen Winkel von bis 3^0) und die theoretisch parallelen Gegenflächen weichen zum Teil bis um mehrere Grade ab. Im übrigen erhält man aber innerhalb dieser großen Differenzen stets die Werte, die den Haushofer'schen Messungen entsprechen. Die Schwankungen in den Krystallwinkeln sind zu erklären durch das Bestreben des Krystalls, die geringe Differenz des Winkels von 90^0 auszugleichen, eine Erscheinung, die mehrfach in solchen Fällen zu beobachten ist. Die Prismenzone entspricht der von Haushofer angegebenen Kombination a (100), b (010), p (210), q ($2\bar{1}0$). Als Endfläche an den Krystallen der zweiten Fraktion tritt hauptsächlich auf r (101). r : b bei Haushofer $= 89^0\,54'$, hier gemessen $= 90^0$ ca.; a : r bei Haushofer $43^0\,40'$, hier gemessen $= 43^0\,35'$.

An der Identität aller dieser Krystalle ist daher nicht zu zweifeln.

Marburg, den 16. August 1910.

Arthur Schwantke.

Aus der glatten Bildung von symmetrischem Dimethylguanidin bei der Oxydation des durch Methylierung von Kreatinin gebildeten Methylkreatinins geht weiter hervor, daß letzteres nicht den Charakter einer quaternären Ammoniumbase, als deren Oxydationsprodukt ein unsymmetrisches Dimethylguanidin (III) hätte gebildet werden sollen, tragen kann, sondern durch die Formel:



zum Ausdruck gelangen muß.

Um zu einem, mit der vorstehenden Verbindung isomeren Methylkreatinin zu gelangen, habe ich das Kreatininsilber mit einer berechneten Menge von Jodmethyl erhitzt. Das Studium der hierbei auftretenden Reaktionsprodukte ist jedoch noch nicht vollständig zum Abschluß gediehen. Ich werde daher später, im Verein mit den weiteren Arbeiten über die Isomeren des Kreatinins, über die hierbei erzielten Resultate berichten. Hier möchte ich nur erwähnen, daß sich das erforderliche Kreatininsilber leicht dadurch erhalten läßt, daß man Kreatinin mit etwas mehr als der berechneten Menge Silbernitrat in ammoniakalischer Lösung bei mäßiger Wärme auf ein kleines Volum eindunstet und die konzentrierte Lösung hierauf allmählich mit viel absolutem Alkohol versetzt. Hierdurch scheidet sich zunächst ein weißer, flockiger Niederschlag aus, der jedoch bei längerem Stehen krystallinische Beschaffenheit annimmt, so daß er leicht abgesogen und mit absolutem Alkohol ausgewaschen werden kann.

0,2084 g lufttrockener Substanz verloren im Wassertrockenschranke 0,0192 g an Gewicht = 9,21%. Die Trockensubstanz enthielt 0,092 g Ag.

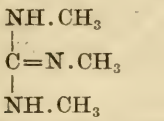
Gefunden:	Berechnet für $C_4H_6AgN_3O$:
Ag 48,625	49,09%

Um das Verhalten des im vorstehenden beschriebenen Methylkreatinins bei der weiteren Alkylierung kennen zu lernen, wurde dasselbe direkt mit Jodmethyl 6 Stunden lang im geschlossenen Rohr auf 60—70° erhitzt. Nach dem Verjagen des überschüssigen Jodmethyls konnte ohne Schwierigkeiten ein Dimethylkreatinin als Hauptbestandteil aus dem Reaktionsprodukt isoliert werden. Letzteres lieferte bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung Oxalsäure und Trimethylguanidin, eine Base, welche in den Eigenschaften ihres Platin- und Golddoppelsalzes vollständig mit den entsprechenden Verbindungen des vor kurzem von M. Schenck[1]) dargestellten symmetrischen Trimethylguanidins übereinstimmte. Auch der krystallographische Vergleich der beiderseitigen Platindoppelsalze, welchen Herr Privatdozent Dr. A. Schwantke die Güte hatte auszuführen, bestätigte die Identität derselben. Nach Mitteilung von Herrn Dr. A. Schwantke sind die Krystalle des Trimethylguanidinplatinchlorids, von denen zwei Proben des synthetisch dargestellten und eine Probe des durch Oxydation des Dimethyl-

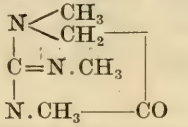
[1]) Dieses Archiv **247**, 482.

kreatinins gewonnenen Präparats vorlagen, sämtlich regulär. Die Krystalle der synthetisch gewonnenen Verbindung lagen nur in Würfelform vor, während die des Oxydationsproduktes Würfel und Oktaeder, und zwar in allen Krystallen, sowohl den großen als auch den kleinen, bildeten.

Aus dem glatten Uebergang des Dimethylkreatinins in ein symmetrisches Trimethylguanidin geht hervor, daß ersteres durch nachstehende Formel zum Ausdruck zu bringen ist:

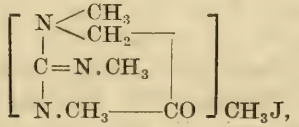


Sym. Trimethylguanidin



Dimethylkreatinin

Mit der Bildung dieses Dimethylkreatinins ist jedoch die Einwirkung des Jodmethyls auf Methylkreatinin noch nicht abgeschlossen, vielmehr enthielten die Mutterlaugen des Dimethylkreatininplatinchlorids, neben anderen Doppelsalzen, noch das in charakteristischen Formen krystallisierende Trimethylkreatininplatinchlorid. Die Bildung dieser quaternären Ammoniumverbindung dürfte wohl dem Umstande zuzuschreiben sein, daß bei der weiteren Methylierung des Methylkreatinins ein Teil des zunächst gebildeten tertiären, symmetrischen Dimethylkreatinins durch Anlagerung von CH_3J in quaternäres Dimethylkreatinin-Methyljodid: $C_4H_5(CH_3)_2N_3O.CH_3J$, verwandelt wurde. Die Konstitution letzterer Verbindung dürfte daher wohl mit Wahrscheinlichkeit durch die Formel:



auszudrücken sein, wobei es zunächst dahingestellt sein mag, an welches Stickstoffatom die CH_3J-Gruppe zur Anlagerung gelangte.

Aus den im vorstehenden skizzierten Alkylierungsversuchen, denen sich jüngst das Studium des Benzylkreatinins (Hennig) angeschlossen hat, geht hervor, daß das Kreatinin bei der Einwirkung von Halogenalkyl sich nicht, wie es von Neubauer (l. c.) angenommen wurde, wie eine tertiäre, sondern wie eine zweifach sekundäre Base verhält, indem bei der Methylierung zunächst das Wasserstoffatom der Gruppe —NH—CO und hierauf erst das

Wasserstoffatom der Gruppe >C=NH durch CH_3 ersetzt wird. Erst das durch zweifache Methylierung gebildete Dimethylkreatinin trägt dann den Charakter einer tertiären Base, indem es durch weitere Addition von Jodmethyl ein quaternäres Ammoniumjodid liefert. Ob dieses Dimethylkreatinin-Methyljodid noch einer weiteren Addition von Jodmethyl fähig ist, ist bisher nicht entschieden worden.

Ueber die Einwirkungsprodukte der salpetrigen Säure auf das Kreatinin, deren Studium mich im Verein mit den Herren Thumann und Hennig in den letzten Jahren ebenfalls beschäftigt hat, werde ich in einer späteren Abhandlung berichten.

Mitteilungen aus dem pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg.

Von Ernst Schmidt.

Ueber das Methyl-, Dimethyl- und Trimethyl-Kreatinin[1]).

Von Dr. Gerhard Kunze, Apotheker.

(Eingegangen den 15. VIII. 1910.)

Das für die nachstehenden Untersuchungen erforderliche Kreatin bezw. Kreatinin wurde zum Teil aus Fleischextrakt nach den Angaben von Mulder und Mouthann[2]) gewonnen, zum Teil auf synthetischem Wege aus Cyanamid und Sarkosin nach der Methode von Volhard[3]) dargestellt.

Das für die Synthese des Kreatins verwendete Sarkosin war durch hydrolytische Spaltung des Koffeins nach den Angaben von E. Schmidt und W. Paulmann[4]) bereitet worden (Ausbeute 88% der Theorie). Zur Darstellung des Cyanamids diente dagegen das käufliche Cyanamidnatrium. Von letzterem wurden, in Anlehnung an das von der Deutschen Gold- und Silberscheideanstalt in Frankfurt a. M. angegebene Verfahren[5]) je 20 g

---

[1]) Auszug aus der Inaugural-Dissertation, Marburg 1909.
[2]) Ztschr. f. Chem. 1869, 341.
[3]) Ztschr. f. Chem. 1869, 318.
[4]) Dieses Archiv 1894, 601.
[5]) Chem. Centralbl. 1905, II., 1650.

mit etwa der gleichen Menge Wasser zu einem Brei verrieben und dieser, unter sorgfältiger Abkühlung und fortwährendem Umrühren, tropfenweise mit soviel Schwefelsäure von 50% versetzt, bis die Masse eben saure Reaktion zeigte. Das auf diese Weise erhaltene Produkt wurde hierauf, nötigenfalls nach Zusatz von etwas gebranntem Gips, mit Aether, dem 1—2 Tropfen Eisessig zugesetzt waren, wiederholt ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren der Hauptmenge des Aethers wurde der Rest desselben bei mäßiger Wärme verdunstet und der restierende dünne Sirup alsdann durch Aufbewahren im Exsikkator, nötigenfalls unter Impfung mit einer Spur festen Cyanamids, zur Krystallisation gebracht. Die auf diese Weise gewonnene strahlig-krystallinische Masse enthielt noch eine geringe Menge von Dicyandiamid, von welchem dieselbe jedoch leicht durch nochmaliges Lösen in wenig absolutem Aether und Verdunsten der filtrierten Lösung, nach Zusatz einer Spur Eisessig, befreit werden konnte.

Sowohl das naturelle, als auch das synthetisch dargestellte Kreatin wurde nach dem Umkrystallisieren zunächst durch Eindampfen mit der von Liebig[1]) angegebenen Menge Schwefelsäure in Kreatininsulfat verwandelt und hieraus dann die freie Base durch Ausfällen des größten Teiles der Schwefelsäure mit Barytwasser und Entfernen des Restes durch Erwärmen mit frisch bereitetem Baryumkarbonat gewonnen.

Ein kleiner Teil des vorliegenden Kreatins wurde dadurch in Kreatinin verwandelt, daß dasselbe dreimal mit konzentrierter Salzsäure zur Trockne verdampft und das restierende Hydrochlorid nach Liebig[2]) mit frisch bereitetem, im Ueberschuß angewendetem Bleihydroxyd zerlegt wurde. Aus dem Filtrat wurde hierauf das mit in Lösung gegangene Blei durch Schwefelwasserstoff entfernt und die abermals filtrierte Flüssigkeit dann zur Krystallisation eingedampft. Das auf die eine oder die andere Weise gewonnene Kreatinin wurde schließlich durch Umkrystallisieren aus Wasser gereinigt.

Obschon durch M. Toppelius und H. Pommerehne[3]), entgegen den Angaben von G. S. Johnson[4]), die Identität des naturellen und des synthetischen Kreatinins durch direkten Vergleich festgestellt war, schien es doch nicht ohne Interesse zu sein, diese Angaben auch durch Vergleich der hieraus dargestellten

[1]) Annal. d. Chem. 62, 298.
[2]) Ibidem 299.
[3]) Dieses Archiv 1896, 380.
[4]) Proc. of the Royal soc. of London 1888, 493.

Methylkreatinine noch weiter zu bestätigen. Es wurden daher zunächst die durch Methylierung des naturellen und des synthetischen Kreatinins erhaltenen Verbindungen getrennt untersucht und dieselben erst dann vereinigt, nachdem sich auch hierbei deren Identität ergeben hatte.

Methylkreatinin.

Die Methylierung der beiden Kreatinine erfolgte in derselben Weise, wie dies bereits von G. Korndörfer[1]) zur Ausführung gebracht war. Je 5 bezw. 10 g Kreatinin wurden zu diesem Zweck mit 10 bezw. 20 ccm Methylalkohol und 6,5 bezw. 13 g Jodmethyl im zugeschmolzenen Rohre im Wasserbade bis zur vollständigen Lösung erhitzt, das Reaktionsprodukt alsdann zur Trockne verdampft und der Rückstand aus absolutem Alkohol umkrystallisiert. Das Kreatininmethyljodid bezw. das Methyl-Kreatininhydrojodid resultierte hierbei meist in farblosen oder blaßgelblichen, bei 210—211° schmelzenden Nadeln. Einige Male wurden auch große, durchsichtige gelblich gefärbte Prismen erhalten, die bei 209—210° schmolzen, welche beim Umkrystallisieren jedoch ebenfalls in nadelförmige, bei 211—212° schmelzende Krystalle übergingen. Die Methylierungsprodukte des naturellen und des synthetischen Kreatinins zeigten in ihren Löslichkeitsverhältnissen und in ihren Eigenschaften vollständige Uebereinstimmung.

Korndörfer fand den Schmelzpunkt des Kreatininmethyljodids bei 212°.

0,217 g lieferten 0,1997 g AgJ.

Gefunden:	Berechnet für $C_4H_6(CH_3)N_3O$, HJ:
HJ 50,16	50,17%

Methyl-Kreatininhydrochlorid: $C_4H_6(CH_3)N_3O$, HCl, durch Umsetzen von Methyl-Kreatininhydrojodid mit frisch gefälltem Chlorsilber erhalten, krystallisiert aus absolutem Alkohol in farblosen, in Wasser sehr leicht löslichen Nadeln, die je nach der Schnelligkeit des Erhitzens bei 233—235° oder bei 235—237° schmolzen. Auch hier konnte in den Derivaten des naturellen (N) und des synthetischen (S) Kreatinins keinerlei Unterschied beobachtet werden.

1. 0,2009 g Methyl-Kreatininhydrochlorid (N) erforderten 12,39 ccm $^1/_{10}$-Normal-Silbernitratlösung zur Fällung und lieferten 0,1756 g AgCl.

[1]) Dieses Archiv 1904, 641.

2. 0,2284 g Methyl-Kreatininhydrochlorid (S) erforderten 14,08 ccm $^1/_{10}$-Normal-Silbernitratlösung zur Fällung.

3. 0,2611 g (S) verbrauchten 16,02 ccm $^1/_{10}$-Normal-Silbernitratlösung und lieferten 0,2297 g AgCl.

	Gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	3.	$C_4H_6(CH_3)N_3O$, HCl:
HCl	22,49	22,47	22,37	22,29%
	22,23	—	22,38	

Methyl-Kreatininaurichlorid: $C_4H_6(CH_3)N_3O$, $HCl + AuCl_3$, ist in kaltem Wasser ziemlich schwer löslich, so daß es sich aus der wässerigen Lösung des Methyl-Kreatininhydrochlorids auf Zusatz von Goldchloridlösung direkt als ein gelber, krystallinischer Niederschlag ausscheidet. Beim Umkrystallisieren aus heißem, salzsäurehaltigem Wasser resultiert es in wasserfreien gelben Nadeln, die bei 170—171° schmelzen, gleichgültig ob als Ausgangsmaterial naturelles (N) oder synthetisches (S) Kreatinin zur Anwendung gelangte. Korndörfer fand den Schmelzpunkt dieses Aurichlorids, je nach der Schnelligkeit des Erhitzens, bei 172, 174 und 176°.

1. 0,1121 g Aurichlorid (N) enthielten 0,0472 g Au.
2. 0,2437 g Aurichlorid (S) enthielten 0,1023 g Au.
3. 0,1924 g Aurichlorid (S) enthielten 0,0809 g Au.

	Gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	3.	$C_4H_6(CH_3)N_3O$, $HCl + AuCl_3$:
Au	42,10	41,98	42,05	42,22%

Methyl-Kreatininplatinchlorid: $[C_4H_6(CH_3)N_3O, HCl]_2PtCl_4 + ½\,H_2O$, scheidet sich beim freiwilligen Verdunsten seiner wässerigen Lösung in leicht löslichen, roten Prismen aus, welche ½ Mol. Krystallwasser enthalten. Letzteres wird erst bei langer Aufbewahrung im Exsikkator vollständig abgegeben. Im wasserfreien Zustande schmilzt das Doppelsalz bei 227—229°.

1. 0,1981 g des Platindoppelsalzes (N) verloren bei 100° 0,0026 g H_2O.

2. 0,1552 g des Platindoppelsalzes (N) verloren bei 100° 0,0018 g H_2O und lieferten 0,0452 g Pt.

3. 0,2376 g des Platindoppelsalzes (S) verloren bei 100° 0,004 g H_2O und lieferten 0,0692 g Pt.

	Gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	3.	$[C_4H_6(CH_3)N_3O, HCl]_2PtCl_4 + ½\,H_2O$:
H_2O	1,31	1,16	1,68	1,34%
Pt	—	29,46	29,62	29,35%

Aus vorstehenden Daten dürfte von neuem die Identität des naturellen und synthetischen Kreatinins erhellen.

Aus den letzten Mutterlaugen des Methylkreatininhydrojodids resultierten gelblich gefärbte, kompaktere, bei 195° schmelzende Krystalle, welche sich bei der Analyse als Kreatininhydrojodid: $C_4H_7N_3O, HJ$, erwiesen (gefunden: J 52,3%; berechnet: J 52,63%). Die Bildung dieses sekundären Reaktionsproduktes ist auch von Korndörfer (l. c.) bei der Methylierung des Kreatinins beobachtet worden. Das gleiche war der Fall bei den Aethylierungsversuchen des Kreatinins, welche von Neubauer (l. c.) und von Henzerling (siehe dort) zur Ausführung gelangten.

Freies Methylkreatinin: $C_4H_6(CH_3)N_3O + H_2O$.

Die Darstellung des freien Methylkreatinins erfolgte sowohl nach den Angaben von Korndörfer (l. c.) durch Eindampfen des Hydrochlorids mit Kaliumkarbonatlösung, als auch durch Einwirkung von Bleihydroxyd und von Silberoxyd auf Methyl-Kreatininhydrojodid. Da die hierbei erhaltenen Methylkreatinine sich als identisch erwiesen, so dürfte eine molekulare Umlagerung bei der Einwirkung des Kaliumkarbonats wohl ausgeschlossen sein.

1. Kaliumkarbonat. 5 bezw. 20 g Methyl-Kreatininhydrochlorid wurden nach Angabe von Korndörfer mit der Lösung von 2,5 bezw. 10 g frisch ausgeglühten, reinen Kaliumkarbonats zur Trockne eingedampft und der Rückstand alsdann wiederholt mit absolutem Alkohol ausgezogen. Versuche, den Verdunstungsrückstand aus absolutem Alkohol umzukrystallisieren oder diese Lösung durch Ueberschichtung mit Aether oder Aceton zur Krystallisation zu bringen, führten nicht zu dem gewünschten Resultate. Dagegen resultierten gut ausgebildete, farblose Nadeln oder Prismen, als dieser Verdunstungsrückstand längere Zeit am Rückflußkühler mit absolutem Aether gekocht und die hierbei erzielte Lösung hierauf zum Erkalten bezw. zur freiwilligen Verdunstung beiseite gestellt wurde. Das auf diese Weise erhaltene Methylkreatinin ist ziemlich luftbeständig, zeigt dagegen hygroskopische Eigenschaften, wenn es im Exsikkator einen Teil seines Krystallwassers verloren hat. Dasselbe besitzt einen stark bitteren Geschmack. Bei längerer Aufbewahrung im Exsikkator verliert das Methylkreatinin seinen Gehalt an Krystallwasser vollständig und schmilzt dann bei 79—81°.

1. 0,2133 g verloren im Vakuum-Exsikkator 0,0266 g an Gewicht.

2. 0,2043 g verloren im Vakuum-Exsikkator 0,0258 g an Gewicht und lieferte der Trockenrückstand (0,1785 g) 0,3074 g CO_2 und 0,1169 g H_2O.

	Gefunden:		Berechnet für	
	1.	2.	$C_4H_6(CH_3)N_3O + H_2O$:	$C_4H_6(CH_3)N_3O$:
H_2O	12,48	12,63	12,42%	—
C	—	46,97	—	47,21%
H	—	7,33	—	7,14%

Daß die auf obige Weise erhaltene freie Base identisch ist mit dem Methylkreatinin des Methyl-Kreatininhydrojodids bezw. -hydrochlorids, daß also bei der Zerlegung des Methyl-Kreatininhydrochlorids durch Kaliumkarbonat keine molekulare Umlagerung eintritt, geht daraus hervor, daß das aus jener Base dargestellte Hydrochlorid und Aurichlorid dieselben Eigenschaften und den gleichen Schmelzpunkt: 233—235° bezw. 171—172° zeigten, wie die direkt aus dem Einwirkungsprodukte des Jodmethyls auf Kreatinin dargestellten Verbindungen.

2. Bleihydroxyd. Die wässerige Lösung von 20 g Methyl-Kreatininhydrojodid, dem direkten, durch Umkrystallisieren gereinigten Einwirkungsprodukte des Jodmethyls auf Kreatinin, wurde allmählich mit soviel frisch gefälltem Bleihydroxyd versetzt, bis in einer abfiltrierten Probe der Flüssigkeit kein Jod mehr nachweisbar war. Durch schließliches Erwärmen der Mischung auf 50—60° wurde die Einwirkung beschleunigt. Nach dem Abfiltrieren und Auswaschen des gebildeten Jodbleis mit Wasser von 50—60° wurde die Lösung auf ein kleines Volum eingedampft und zur Abscheidung des in Lösung gegangenen Bleihydroxyds einige Zeit beiseite gestellt. Nach abermaliger Filtration und erneutem Eindampfen bei mäßiger Wärme bis zum Sirup erstarrte das Reaktionsprodukt bei der Aufbewahrung im Exsikkator zu einem, aus sternförmig gruppierten Nadeln bestehenden Krystallbrei.

Durch Auskochen dieses Reaktionsproduktes mit absolutem Aether am Rückflußkühler resultierten farblose, wohl ausgebildete Nadeln, welche nach längerem Trocknen im Vakuumexsikkator, ebenso wie das im vorstehenden beschriebene Methylkreatinin, bei 79—81° schmolzen.

Das aus einem Teil dieser Krystalle dargestellte Golddoppelsalz schmolz, ebenso wie das Methyl-Kreatininaurichlorid, bei 171—172°.

3. Silberoxyd. Je 2 g Methyl-Kreatininhydrojodid wurden in wässeriger Lösung allmählich mit soviel feuchtem

Silberoxyd versetzt, bis in dem Filtrat kein Jod mehr nachweisbar war. Nach Entfernung des in Lösung gegangenen Silbers durch vorsichtigen Zusatz von Schwefelwasserstoffwasser und abermaligem Filtrieren wurde das Reaktionsprodukt zunächst bei mäßiger Wärme auf ein kleines Volum eingedampft und schließlich im Vakuumexsikkator der weiteren freiwilligen Verdunstung überlassen. Hierbei resultierte allmählich eine zähe, durchscheinende amorphe Masse, aus welcher durch Auskochen mit absolutem Aether keine Krystalle erhalten werden konnten.

Daß in dem vorliegenden Reaktionsprodukte jedoch im wesentlichen dasselbe Methylkreatinin vorlag, welches unter Anwendung von Kaliumkarbonat oder von Bleihydroxyd im krystallisierten Zustande gewonnen wurde, geht daraus hervor, daß hieraus ohne weiteres das gleiche Hydrochlorid (Schmelzpunkt 233—235°) und Aurichlorid (Schmelzpunkt 171—172°) erhalten wurde.

Vermutlich ist durch das im Ueberschuß angewendete Silberoxyd eine Oxydation des Methylkreatinins in geringem Umfange eingetreten, unter Bildung von Produkten, welche die Krystallisationsfähigkeit dieser Base beeinflußten. Immerhin kann es keinem Zweifel unterliegen, daß die aus dem Methyl-Kreatininhydrochlorid bezw. -hydrojodid durch Einwirkung von Kaliumkarbonat, Bleihydroxyd und Silberoxyd gebildeten Basen identisch und als Methylkreatinin anzusprechen sind. Weiter weisen diese Beobachtungen bereits darauf hin, daß es sich bei dem Einwirkungsprodukte des Jodmethyls auf Kreatinin nicht um ein quaternäres Kreatininmethyljodid, sondern nur um das Hydrojodid eines Methylkreatinins handeln kann, eine Annahme, welche durch das weitere Studium dieser Verbindung durchaus bestätigt worden ist.

Spaltung des Methylkreatinins durch Baryumhydroxyd.

Das zu dieser Spaltung erforderliche Methylkreatinin wurde aus dem Hydrojodid durch Ueberführung in das Sulfat, unter Anwendung von Silbersulfat, Entfernen des in Lösung gegangenen Silbers durch Schwefelwasserstoff und darauffolgendes Ausfällen der Schwefelsäure durch Barytwasser, dargestellt. Die Lösung von 5 g freiem Methylkreatinin wurde alsdann zu 200 ccm verdünnt, mit 50 g krystallisiertem Barythydrat versetzt und in einem Rundkolben am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Die hierbei entweichenden, alkalisch reagierenden Dämpfe wurden in verdünnter Salzsäure aufgefangen. Als nach etwa 22 stündigem Kochen die entwickelten Dämpfe nur noch schwach alkalische Reaktion

zeigten, wurde das Kochen im offenen Kolben, unter Ergänzung des verdampfenden Wassers, noch solange fortgesetzt, bis rotes Lackmuspapier durch dieselben nicht mehr verändert wurde.

Aus der etwas eingeengten Salzsäurelösung schied Platinchlorid einen gelbroten, krystallinischen Niederschlag ab, der sich nach dem Umkrystallisieren, sowohl durch die Form, als auch durch den Platingehalt (gefunden: 44,04% Pt) als Platinsalmiak erwies.

Die Mutterlauge lieferte auf weiteren Zusatz von Platinchloridlösung und darauffolgendes Einengen noch weitere Krystallisationen von Platindoppelsalzen, welche durch die Form als Platinsalmiak und als Methylaminplatinchlorid gekennzeichnet wurden:

1. 0,1971 g enthielten 0,0822 g Pt.
2. 0,3022 g enthielten 0,1255 g Pt.

Gefunden:		Berechnet für
1.	2	$(NH_2CH_3, HCl)_2PtCl_4$:
Pt 41,71	41,53	41,31%

Der Inhalt des Kolbens wurde zunächst durch Absaugen und Auswaschen von dem gebildeten Baryumkarbonat und alsdann durch Einleiten von Kohlensäureanhydrid bei Wasserbadtemperatur von überschüssigem Baryumhydroxyd befreit. Nach dem Filtrieren wurde hierauf das organisch gebundene Baryum durch vorsichtigen Zusatz von verdünnter Schwefelsäure entfernt, die baryumfreie Flüssigkeit alsdann zum Sirup eingedampft und letzterer schließlich im Exsikkator der Krystallisation überlassen.

Um die in diesem Reaktionsprodukte enthaltenen, vermutlich aus Sarkosinsulfat und einem methylierten Hydantoin bestehenden Verbindungen voneinander zu trennen, wurde die allmählich gebildete feste Krystallmasse wiederholt bei mäßiger Wärme mit absolutem Alkohol ausgezogen und die alkoholischen Auszüge verdunstet. Hierbei verblieb nur ein geringer Rückstand, so daß methylierte Hydantoine nur in sehr bescheidenem Umfange bei jener Spaltung gebildet sein konnten. Durch Umkrystallisieren aus siedendem Essigäther gelang es zwar, hieraus einige Krystallblättchen zu erhalten, die bei 139° zusammensinterten und bei 143—146° schmolzen, jedoch war die Menge derselben eine so geringe, daß die weitere Identifizierung unmöglich war.

Der in absolutem Alkohol unlösliche Teil des Reaktionsproduktes, der die überwiegende Hauptmenge desselben ausmachte, bestand aus Sarkosinsulfat, wie die Ueberführung desselben in das Platindoppelsalz und in die Kupferverbindung bewies.

Das aus einem Teil dieses Rückstandes dargestellte Platindoppelsalz bildete rotgelbe, in Wasser leicht lösliche, würfelähnliche Krystalle, welche wasserfrei bei 193—194° unter Zersetzung schmolzen.

0,1893 g verloren bei 100° 0,0116 g an Gewicht und lieferten 0,0591 g Pt.

	Gefunden:	
H_2O	6,13%	
Pt	33,26%	
	Berechnet für	
$(C_3H_7NO_2, HCl)_2PtCl_4 + 2\,H_2O$:		$(C_3H_7NO_2, HCl)_2PtCl_4$:
H_2O	5,78%	—
Pt	—	33,16%

Der Rest des Sarkosinsulfats wurde zunächst durch vorsichtigen Zusatz von Barytwasser von Schwefelsäure befreit und dann mit frisch gefälltem Kupferhydroxyd gekocht. Hierbei resultierte eine intensiv blau gefärbte Lösung, die beim Verdunsten große, tief blau gefärbte Krystalle lieferte.

0,3899 g verloren bei 100° 0,051 g an Gewicht und lieferten 0,1131 g Cu_2S.

Gefunden:	Berechnet für $(C_3H_6NO_2)_2Cu + 2\,H_2O$:	$(C_3H_6NO_2)_2Cu$:
H_2O 13,08	13,07%	—
Cu 26,65	—	26,54%

Bei der Spaltung des Methylkreatinins war daher im wesentlichen Kohlensäureanhydrid, Ammoniak, Methylamin und Sarkosin im Sinne der Gleichung:

$$C_4H_6(CH_3)N_3O + 3\,H_2O = NH(CH_3)—CH_2—CO.OH + NH_3 + NH_2.CH_3 + CO_2$$

gebildet worden.

Oxydation des Methylkreatinins durch Kaliumpermanganat.

Die Oxydation des Methylkreatinins gelangte unter den gleichen Versuchsbedingungen zur Ausführung, unter denen das Kreatinin von Neubauer[1]) der Oxydation unterworfen wurde. Zu diesem Zwecke wurde die wässerige Lösung von 5 g Methylkreatinin zu 167 g verdünnt, mit 2,2 ccm Kalilauge von 50% versetzt, hierauf das Gemisch auf 50—60° erwärmt und allmählich mit soviel Kaliumpermanganatlösung (1 : 20) versetzt, bis die Rotfärbung etwa 5 Minuten lang bestehen blieb. Hierzu waren 7,6 g

[1]) Annal. d. Chem. 119, 46.

$KMnO_4$ erforderlich. Nach Beseitigung der Rotfärbung durch Zusatz von wenig Alkohol wurde das ausgeschiedene Mangansuperoxydhydrat abgesogen, mit heißem Wasser ausgewaschen und das Filtrat nach Neutralisation mit verdünnter Schwefelsäure auf ein kleines Volum eingedampft.

Zur Entfernung der bei dieser Oxydation gebildeten Oxalsäure wurde hierauf diese Flüssigkeit mit frisch gefälltem Calciumkarbonat digeriert und alsdann, nach erneutem Filtrieren zur Trockne verdampft. Der Verdunstungsrückstand wurde hierauf wiederholt mit heißem Alkohol ausgezogen, die erzielte Lösung verdunstet und der Rückstand schließlich in ein Platindoppelsalz verwandelt. Hierbei schied sich zunächst etwas Kaliumplatinchlorid aus; bei weiterer Verdunstung erfolgte jedoch eine Abscheidung von prismatischen und nadelförmigen Krystallen, welche nach dem Umkrystallisieren bei 196—197° schmolzen.

0,2604 g enthielten 0,0864 g Pt.

Gefunden:	Berechnet für $(C_3H_9N_3, HCl)_2PtCl_4$:
Pt 33,17	33,37%

In den analysierten Krystallen lag somit das Platindoppelsalz des Dimethylguanidins vor, und zwar anscheinend des symmetrischen Dimethylguanidins, welches, wie ein direkter Vergleich mit einem von Herrn Dr. M. Schenck[1]) dargestellten Präparate lehrte, ebenfalls bei 196—197° schmilzt.

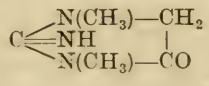
Das aus diesem Platindoppelsalz dargestellte Golddoppelsalz krystallisierte in gelben, zu Gruppen vereinigten Prismen, die bei 120—121° schmolzen.

0,1653 g enthielten 0,0763 g Au.

Gefunden:	Berechnet für $C_3H_9N_3, HCl + AuCl_3$:
Au 46,15	46,17%

Auch dieses Doppelsalz stimmte in der Form und in dem Schmelzpunkte mit dem symmetrischen Dimethylaurichlorid überein, wie ein direkter Vergleich lehrte[2]).

Aus dieser Beobachtung geht hervor, daß durch Methylierung des Kreatinins symmetrisches Methylkreatinin bez. symmetrisches Dimethylglykocyamidin:



gebildet wird.

[1]) Inaugural-Dissertation, Marburg 1907.

[2]) S. auch vorstehende Abhandlung S. 574.

Dimethylkreatinin.

Zur Darstellung des Dimethylkreatinins diente das im vorstehenden beschriebene Methylkreatinin, und zwar sowohl das, welches durch Einwirkung von Kaliumkarbonat auf das Methyl-Kreatininhydrochlorid gewonnen war, als auch das, welches bei der Einwirkung von Bleihydroxyd auf Methyl-Kreatininhydrojodid resultierte.

Das auf die eine oder die andere Weise dargestellte Methylkreatinin wurde mit etwa der doppelten Menge Jodmethyl in ein Rohr eingeschlossen und das Gemisch alsdann 6 Stunden lang, unter häufigem Umschütteln, auf 50—70° erhitzt. Nach dieser Zeit war bei allen Versuchen die alkalische Reaktion des Ausgangsmaterials verschwunden und an deren Stelle eine schwach saure getreten.

Das rotbraun gefärbte, dick sirupartige Reaktionsprodukt, welches unter diesen Versuchsbedingungen resultierte, war in einigen Fällen mit nadelförmigen Krystallen durchsetzt, welche nach dem Abfließen des überschüssigen Jodmethyls und Aufnehmen des Reaktionsproduktes mit absolutem Alkohol im wesentlichen ungelöst zurückblieben. Da wo diese Erscheinung nicht eingetreten war, wurde das Jodmethyl abdestilliert und der Rückstand alsdann in heißem absolutem Alkohol gelöst. Beim Erkalten und Aufbewahren dieser Lösung im Eisschrank trat alsdann ebenfalls Krystallisation ein.

Da beide Krystallisationen in ihren Eigenschaften im wesentlichen übereinstimmten, so wurden dieselben vereinigt und durch Umkrystallisieren aus heißem absolutem Alkohol gereinigt. Auf diese Weise resultierten blättchenförmige, zu Drusen gruppierte, farblose Krystalle, welche bei 179—180° schmolzen.

Bei der Methylierung des durch Bleihydroxyd dargestellten Methylkreatinins wurde bei einem Versuch die Bildung einer geringen Menge kleiner Nadeln beobachtet, welche nach dem Umkrystallisieren bei 260° noch nicht schmolzen und wesentlich schwerer in absolutem Alkohol löslich waren, als das hauptsächliche Reaktionsprodukt. Die Menge dieser Krystalle reichte jedoch zur weiteren Untersuchung nicht aus. Vielleicht handelt es sich um dasselbe Produkt, welches bereits von Korndörfer (l. c.) bei der Darstellung von Dimethylkreatinin beobachtet wurde.

Aus der Mutterlauge des bei 179—180° schmelzenden Reaktionsproduktes konnte durch wiederholte Ueberschichtung mit reinem Essigäther ein weiteres Quantum derselben Verbindung erhalten werden. Eine recht beträchtliche Menge wurde davon

ferner gewonnen, als die wiederholt mit Essigäther überschichtete Lösung bei mäßiger Wärme verdunstet, der sirupartige Rückstand längere Zeit im Exsikkator aufbewahrt und dann mit Aceton angerieben wurde.

Das auf diese Weise gewonnene Methylierungsprodukt vom Schmelzpunkt 179—180° erwies sich bei weiterer Prüfung als Dimethyl-Kreatininhydrojodid. Das unter Anwendung von Kaliumkarbonat und von Bleihydroxyd dargestellte Methylkreatinin lieferte die gleiche Verbindung.

1. 0,1566 g der bei 100° getrockneten Verbindung lieferten 0,1366 g AgJ.

2. 0,1470 g der bei 100° getrockneten Verbindung lieferten 0,1287 g AgJ.

	Gefunden:		Berechnet für
	1.	2.	$C_4H_5(CH_3)_2N_3O$, HJ:
HJ	47,52	47,71	47,56%

Golddoppelsalz. Das aus diesem Hydrojodid, nach Umsetzung mit frisch gefälltem Chlorsilber, dargestellte Aurichlorid schied sich zunächst als gelber, krystallinischer Niederschlag aus, der sich beim Umkrystallisieren in feine, zu lockeren Gebilden vereinigte Nadeln verwandelte. Schmelzpunkt 128—129°.

1. 0,1761 g, bei 100° getrocknet, enthielten 0,0718 g Au.
2. 0,1443 g, bei 100° getrocknet, enthielten 0,0591 g Au.

	Gefunden:		Berechnet für
	1.	2.	$C_4H_5(CH_3)_2N_3O$, HCl + $AuCl_3$:
Au	40,78	40,96	40,99%

Platindoppelsalz. Das in analoger Weise wie das Goldsalz dargestellte Platindoppelsalz bildete wohlausgebildete, rotgelbe, in Wasser ziemlich leicht lösliche Krystalle, welche nach dem Umkrystallisieren bei 177—179° schmolzen. Korndörfer gibt für diese Verbindung den Schmelzpunkt 169—170° an.

0,1172 g, bei 100° getrocknet, enthielten 0,0328 g Pt.

Gefunden:	Berechnet für $[C_4H_5(CH_3)_2N_3O, HCl]_2PtCl_4$:
Pt 27,98	28,16%

Oxydation des Dimethylkreatinins mit Kaliumpermanganat.

Um einen Einblick in die Konstitution des vorliegenden Dimethylkreatinins zu gewinnen, wurde dasselbe in der gleichen Weise der Oxydation unterworfen, wie es Seite 586 für das Methylkreatinin angegeben ist. Nach Entfernung der auch bei dieser Oxydation gebildeten Oxalsäure durch frisch gefälltes Calciumkarbonat wurde das Reaktionsprodukt in ein Golddoppelsalz übergeführt. Beim langsamen Erkalten der betreffenden Lösung

schieden sich zunächst feine, bei 127—128° schmelzende Nadeln, bei weiterem freiwilligen Verdunsten kompaktere, mehr oder minder gut ausgebildete, bei 140—143°, 150—152° und 149—150° schmelzende Krystalle aus. Die letzteren Krystalle wurden vereinigt und durch Umkrystallisation gereinigt. Hierbei resultierten federbartartig gruppierte Nadeln, welche scharf bei 153,5—154,5° schmolzen.

Die Analyse dieser Golddoppelsalze ergab folgende Werte:

0,2494 g Aurichlorid vom Schmelzpunkt 127—128° enthielten 0,102 g Au.

Gefunden:	Berechnet für $C_4H_5(CH_3)_2N_3O$, HCl + $AuCl_3$:
Au 40,90	40,99%

Nach der Form, dem Schmelzpunkt und dem Goldgehalt dürfte dieses Doppelsalz als Dimethyl-Kreatininaurichlorid anzusprechen sein, dessen Bildung darauf zurückzuführen ist, daß ein Teil des angewendeten Dimethylkreatinins der Oxydation entgangen war.

0,2069 g Aurichlorid vom Schmelzpunkt 154° enthielten 0,0923 g Au.

Gefunden:	Berechnet für $CH_2(CH_3)_3N_3$, HCl + $AuCl_3$:
Au 44,61	44,71%

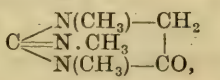
Diese Daten stehen mit dem Goldgehalt eines Trimethylguanidins im Einklang, und zwar stimmt die Form und der Schmelzpunkt mit dem Aurichlorid des symmetrischen Trimethylguanidins überein, welches von M. Schenck (l. c.) dargestellt ist. M. Schenck fand als Schmelzpunkt 155—156°.

Das aus diesem Golddoppelsalze dargestellte Platindoppelsalz stimmte in der Form und in dem Schmelzpunkt ebenfalls mit dem von M. Schenck dargestellten Doppelsalze des symmetrischen Trimethylguanidins überein, wie ein direkter Vergleich der beiden Verbindungen lehrte (siehe S. 576). Beide Doppelsalze schmolzen, nebeneinander erhitzt, bei 220°. Auch konnte bei beiden Verbindungen die eigentümliche, an Briefkuverts erinnernde tafelartige Form beobachtet werden.

0,2060 g enthielten 0,0655 g Pt.

Gefunden:	Berechnet für $[CH_2(CH_3)_3N_3, HCl]_2PtCl_4$:
Pt 31,79	31,85%

Nach diesen Beobachtungen dürfte das vorliegende Dimethylkreatinin als symmetrisches Trimethyl-Glykocyamidin:



anzusehen sein.

Da die letzten rotbraun gefärbten Mutterlaugen des Dimethyl-Kreatininhydrojodids nur noch spärliche Krystallausscheidungen lieferten, wurden dieselben bei mäßiger Wärme von Aceton befreit und die Verdunstungsrückstände durch frisch gefälltes Chlorsilber in Chloride verwandelt. Die Lösung derselben wurde alsdann mit Platinchlorid versetzt und hierauf der freiwilligen Verdunstung überlassen. Hierbei resultierten Doppelsalze von verschiedener Form und von verschiedenen Schmelzpunkten, welche nach Möglichkeit durch Auslesen voneinander getrennt wurden:

1. Große, anscheinend rhombische Krystalle, die bei 170—172° schmolzen und deren Platingehalt (28,05%) mit dem des Dimethyl-Kreatininplatinchlorids übereinstimmten.

2. Charakteristisch an beiden Enden zugespitzte Krystalle und kompakte Prismen, die beide bei 202—204° schmolzen, sowie Krystalle, die ebenfalls an beiden Enden zugespitzt waren, jedoch bei 206—207° schmolzen.

3. Würfelähnliche, bei 220° schmelzende Krystalle.

4. Dunkel rotbraun gefärbte, durchsichtige, prismatische Krystalle vom Schmelzpunkt 244°, welche sich bei weiterer Untersuchung als Platinchlorürverbindung des Dimethylkreatinins: $[C_4H_5(CH_3)_2N_3O,HCl]_2PtCl_2$, kennzeichneten.

1. 0,1593 g verloren bei 100° nichts an Gewicht und gaben 0,0498 g Pt.

2. 0,1934 g verloren bei 100° nichts an Gewicht und gaben 0,1780 g AgCl.

	Gefunden:		Berechnet für
	1.	2.	$[C_4H_5(CH_3)_2N_3O.HCl]_2PtCl_2$:
Pt	31,26	—	31,37%
HCl	—	23,40	23,49%

Die Bildung dieses Platinchlorürsalzes wies darauf hin, daß es in der betreffenden Lösung an Platinchlorid gemangelt hatte. Es wurden daher die verschiedenen sirupartigen Mutterlaugen vereinigt und nach Zusatz einer größeren Menge von Platinchloridlösung von neuem der freiwilligen Verdunstung überlassen. Hierbei schied sich eine nicht unbeträchtliche Menge von blätterigen Krystallen neben den bereits erwähnten, beiderseits zugespitzten, bei 206—207° schmelzenden Prismen (2) aus. Beide Formen wurden durch Auslesen getrennt.

Die blätterigen Krystalle schmolzen nach dem Umkrystallisieren bei 228—229°; sie erwiesen sich durch den Schmelzpunkt und den Platingehalt (gefunden: 41,31; berechnet: 41,31% Pt) als **Methylaminplatinchlorid**.

Bei weiterer Verdunstung der Mutterlauge resultierte zunächst ein Gemisch von Platindoppelsalzen, aus Methylamin- und Ammoniumplatinchlorid (gefunden: 42,48% Pt), sowie würfelähnliche, bei 220° schmelzende Krystalle. Letztere wurden im Verein mit den früher erhaltenen (3) umkrystallisiert. Die Form und der Schmelzpunkt dieser Krystalle erlitt hierdurch keine Veränderung. In beiden Eigenschaften zeigten dieselben eine große Uebereinstimmung mit dem Platindoppelsalze des durch Oxydation des Dimethylkreatinins erhaltenen Trimethylguanidins, mit welchem sie sich bei weiterer Prüfung in der Tat als identisch erwiesen.

0,1613 g enthielten 0,0511 g Pt.

Gefunden:	Berechnet für $[CH_2(CH_3)_3N_3, HCl]_2PtCl_4$:
Pt 31,68	31,85%

Das aus diesem Platindoppelsalz dargestellte Aurichlorid krystallisierte in gelben, federbartartig gruppierten, bei 155° schmelzenden Nadeln.

0,2115 g enthielten 0,0944 g Au.

Gefunden:	Berechnet für $CH_2(CH_3)_3N_3, HCl + AuCl_3$:
Au 44,64	44,71%

Die aus obigen Mutterlaugen isolierten Platindoppelsalze des Ammoniaks, Methylamins und Trimethylguanidins dürften nur als sekundäre Produkte anzusprechen sein. Ihr Auftreten ist mit hoher Wahrscheinlichkeit nur auf den Umstand zurückzuführen, daß bei der Aufarbeitung der Mutterlaugen des Dimethyl-Kreatininhydrojodids zunächst nur eine ungenügende Menge von Platinchlorid zugesetzt worden war. Infolgedessen war Dimethyl-Kreatininplatinchlorür gebildet und gleichzeitig eine Oxydation des a priori vorhandenen Dimethylkreatinins zu Trimethylguanidin veranlaßt worden. Das gleichzeitig aufgetretene Ammoniak und Methylamin dürften nur als die weiteren, durch das abgespaltene Chlor gebildete Oxydationsprodukte des Trimethylguanidins zu betrachten sein.

Trimethylkreatinin.

Die mehrfach erwähnten, charakteristisch nach beiden Seiten zugespitzten Krystalle änderten beim Umkrystallisieren ihre Form nicht. Sie schmolzen unter Zersetzung bei 205°. Bei 100° verloren dieselben nicht an Gewicht, wohl aber beim Trocknen bei 130—140°.

1. 0,2425 g, bei 100° getrocknet, enthielten 0,0627 g Pt.
2. 0,1337 g, bei 100° getrocknet, enthielten 0,0345 g Pt.
3. 0,2174 g, bei 100° getrocknet, enthielten 0,0554 g Pt.
4. 0,2174 g, bei 100° getrocknet, lieferten 0,2476 g AgCl.

	Gefunden:				Berechnet für
	1.	2.	3.	4.	$[C_4H_5(CH_3)_2N_3O.CH_3Cl]_2PtCl_4 + 2H_2O$:
Pt	25,86	25,80	25,48	—	25,77%
Cl	—	—	—	28,15	28,14%

0,1483 g verloren bei 130—140° 0,0071 g an Gewicht; 0,1412 g Trockensubstanz enthielten 0,038 g Pt.

Gefunden:	Berechnet für $[C_4H_5(CH_3)_2N_3O.CH_3Cl]_2PtCl_4 + 2H_2O$:
H_2O 4,79	4,77%

Gefunden:	Berechnet für $[C_4H_5(CH_3)_2N_3O.CH_3Cl]_2PtCl_4$:
Pt 26,92	27,06%

Bezüglich der Krystallform des Trimethyl-Kreatininplatinchlorids hatte Herr Dr. H. E. Boeke in Königsberg i. Pr. die Güte folgendes mitzuteilen:

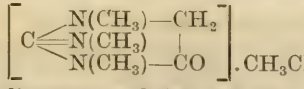
„Trimethyl-Kreatininplatinchlorid. Farbe orangerot. Nach dem optischen Befund rhombisch, tafelförmig nach (001), gestreckt nach der b-Achse. Vorhandene Formen: Basis, Pyramide und Makrodoma. Stark doppelbrechend, A. E. (010), schiefes Austreten der optischen Achsen auf den Makrodomenflächen zu beobachten (Boeke)."

Golddoppelsalz. Das aus obigem Platindoppelsalz dargestellte Aurichlorid wurde in gut ausgebildeten, anscheinend rhombische Flächen aufweisenden Krystallen erhalten, die bei 137—138° schmolzen. Dieselben verloren bei 100° nicht an Gewicht.

1. 0,1104 g enthielten 0,0474 g Au.
2. 0,2485 g enthielten 0,0979 g Au.

	Gefunden:		Berechnet für
	1.	2.	$C_4H_5(CH_3)_2N_3O.CH_3Cl + AuCl_3$:
Au	39,70	39,40	39,83%.

Bei obigen Doppelsalzen kann es sich, der Konstitution des Kreatinins und dem gesamten Reaktionsverlaufe entsprechend, wohl nur um Verbindungen eines quaternären Ammoniumchlorids handeln, dem vermutlich folgende Konstitution zukommt:



Weitere Methylierungsprodukte des Kreatinins konnten bisher aus obigen Reaktionsprodukten nicht isoliert werden.

Mitteilungen aus dem pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg.

Von Ernst Schmidt.

Ueber das Aethylkreatinin[1]).

Von Dr. Carl Henzerling, Apotheker.

Die nachstehenden Untersuchungen bezweckten zunächst einen weiteren experimentellen Beweis zu erbringen, daß die Kreatinine verschiedenen Ursprungs: Fleischkreatinin, Harnkreatinin und synthetisches Kreatinin, entgegen den Angaben von G. S. Johnson (l. c.), identisch sind. Weiter sollte durch dieselben gezeigt werden, daß das von C. Neubauer (l. c.) durch Einwirkung von Jodäthyl auf Kreatinin dargestellte Kreatininäthyljodid nicht den Charakter eines quaternären Ammoniumjodids trägt, sondern als das Hydrojodid eines Aethylkreatinins anzusprechen ist. Das für diese Untersuchungen verwendete Kreatinin bezw. Kreatin wurde daher zum Teil aus Fleischextrakt nach den Angaben von Mulder und Mouthann[2]), zum Teil aus Harn nach den Angaben von Pommerehne und Toppelius[3]) gewonnen. Ein weiterer Teil des Kreatins wurde synthetisch aus Cyanamid und Sarkosin nach der Methode von Volhard[4]) dargestellt.

Das für die Synthese des Kreatins benutzte Sarkosin wurde durch hydrolytische Spaltung des Koffeins nach den Angaben von E. Schmidt und W. Paulmann[5]), das erforderliche Cyanamid durch Entschwefelung von Thioharnstoff nach Volhard[6]) gewonnen.

Die Ueberführung des Kreatins in Kreatinin erfolgte durch wiederholtes Eindampfen mit starker Salzsäure im Wasserbade und Behandeln des hierbei resultierenden Kreatininhydrochlorids mit frisch gefälltem Bleihydroxyd.

---

[1]) Auszug aus der Inaugural-Dissertation-Marburg 1908.
[2]) Zeitschr. f. Chem. 1869, 341.
[3]) Dieses Archiv 1896, 381.
[4]) Zeitschr. f. Chem. 1869, 318.
[5]) Dieses Archiv 1894, 601.
[6]) Ber. d. chem. Ges. 7, 100.

Die Kreatinine verschiedenen Ursprungs wurden alsdann nach den Angaben von Neubauer (l. c.) je in Mengen von 5 g mit 10 g Jodäthyl und 8 ccm absolutem Alkohol in ein Rohr eingeschlossen und dies im Wasserbade so lange erhitzt, bis alles Kreatinin in Lösung gegangen war. Beim Erkalten erstarrte hierauf der Rohrinhalt zu einer strahlig-krystallinischen Masse. Letztere wurde alsdann, unter Zusatz von wenig absolutem Alkohol von neuem in der Wärme gelöst und die Lösung hierauf abermals der Krystallisation überlassen, wobei sich reichliche Mengen feiner, nadelförmiger Krystalle ausschieden. Die gleichen Krystalle resultierten, als die abgesogene Mutterlauge in der Wärme mit Aether bis zur bleibenden Trübung versetzt und alsdann zum langsamen Erkalten beiseite gesetzt wurde.

Die Mutterlauge dieser zweiten Krystallisation lieferte beim Ueberschichten mit Aether allmählich noch eine weitere Menge jener nadelförmigen Krystalle, jedoch gelangten auch gleichzeitig kompaktere, gelblich gefärbte Prismen zur Ausscheidung. Diese beiden Krystallformen wurden durch Auslesen voneinander getrennt.

Auf weiteren Zusatz von Aether erfolgte nur die Ausscheidung eines rotbraun gefärbten Liquidums. Das gleiche war der Fall, als die davon getrennte alkohol-ätherische Flüssigkeit bei mäßiger Wärme verdunstet wurde. Diese rotbraunen Flüssigkeiten erstarrten bei längerer Aufbewahrung im Exsikkator zu einer krystallinischen, im wesentlichen aus Kreatininhydrojodid bestehenden Masse. Nach dem Abpressen zwischen Tonplatten und Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol konnten hieraus dieselben kompakten, gelblich gefärbten Prismen erhalten werden, welche bereits vorher in kleinerer Menge gewonnen waren.

Das in feinen Nadeln ausgeschiedene Reaktionsprodukt erwies sich nach dem Umkrystallisieren aus heißem absolutem Alkohol als Aethyl-Kreatininhydrojodid.

Der Reaktionsverlauf und die Ausbeute an Aethyl-Kreatininhydrojodid und Kreatininhydrojodid waren bei Anwendung von Fleischkreatinin, Harnkreatinin und synthetischem Kreatinin die gleichen.

Aethyl-Kreatininhydrojodid.

Das aus den Kreatininen verschiedener Provenienz erhaltene Aethyl-Kreatininhydrojodid bildete lange, farblose, häufig zu großen Drusen angeordnete Nadeln, welche sich leicht in Wasser und Alkohol, schwer in Aceton, Aether und Essigäther lösten. Die einzelnen Präparate zeigten folgende Schmelzpunkte:

1. aus Fleisch-Kreatinin (I) . . . . 217—219°,
2. aus Harn-Kreatinin (II) . . . . 218—219°,
3. aus synthetischem Kreatinin (III) 217—219°.

Die einzelnen Hydrojodide verloren bei 100° nicht an Gewicht.

1. 0,1936 g (I) enthielten 0,091133 g J.
2. 0,1782 g (II) enthielten 0,08378 g J.
3. 0,3601 g (III) enthielten 0,1695 g J.

	Gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	3.	$C_4H_6(C_2H_5)N_3O$, HJ:
J	47,01	47,07	47,07	47,18%

Neubauer fand im Harn-Kreatininäthyljodid 47,06 und 47,05% J.

Zur weiteren Charakterisierung wurden diese Hydrojodide durch Digestion mit frisch gefälltem Chlorsilber in Hydrochloride und letztere alsdann in Gold-, bezw. Platindoppelsalze verwandelt.

Golddoppelsalze. Diese Doppelsalze schieden sich aus konzentrierteren Lösungen in nadelförmigen, aus verdünnteren Lösungen in blätterigen, gelben Krystallen aus. Bei 100° verloren dieselben nicht an Gewicht. Die einzelnen Präparate zeigten folgende Schmelzpunkte:

1. aus Fleisch-Kreatinin (I) . . . . . 151°,
2. aus Harn-Kreatinin (II) . . . . . 152°,
3. aus synthetischem Kreatinin (III) 151—152°.

1. 0,1651 g (I) enthielten 0,0674 g Au.
2. 0,2622 g (II) enthielten 0,1072 g Au.
3. 0,2747 g (III) enthielten 0,1122 g Au.

	Gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	3.	$C_4H_6(C_2H_5)N_3O$, $HCl+AuCl_3$:
Au	40,84	40,89	40,79	40,98%

Platindoppelsalze. Die Platindoppelsalze des Aethyl-Kreatininhydrochlorids sind bedeutend leichter in Wasser löslich als die entsprechenden Golddoppelsalze. Dieselben schieden sich in rotgelben, monoklinen Tafeln aus, deren Schmelzpunkt kein scharfer war. Dieselben fingen bei 197° an zusammenzusintern und waren bei 211° geschmolzen. Bei 100° verloren diese Platindoppelsalze nicht an Gewicht.

1. 0,2098 g (I) enthielten 0,0588 g Pt.
2. 0,1617 g (II) enthielten 0,0458 g Pt.
3. 0,2562 g (III) enthielten 0,0728 g Pt.

	Gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	3.	$[C_4H_6(C_2H_5)N_3O, HCl]_2PtCl_4$:
Pt	28,00	28,51	28,41	28,50%

N e u b a u e r fand für das Platindoppelsalz des Harnkreatininäthylchlorids 28,06; 28,44; 28,57% Pt.

Krystallographische Notiz.

Nachfolgende krystallographische Notizen sind der großen Liebenswürdigkeit des Herrn Privatdozenten Dr. A. S c h w a n t k e zu verdanken, der die Ausführung des krystallographischen Vergleiches der Platindoppelsalze der drei Kreatininäthylchloride bereitwilligst übernahm. Es sei auch an dieser Stelle Herrn Dr. S c h w a n t k e für seine gütige Hilfe verbindlichster Dank ausgesprochen.

Zur Messung lagen vor die Platindoppelsalze von Kreatininäthylchlorid:

1. aus Harnkreatinin,
2. aus Fleischkreatinin,
3. aus synthetischem Kreatinin.

Von diesen Platindoppelsalzen gleichen sich 1 und 2 schon in dem äußeren Aussehen durch die Gestalt der Täfelchen und durch das optische Bild unter dem Polarisationsmikroskop. Abweichend erscheinen die Krystalle 3; die goniometrische Untersuchung ergibt aber, daß sie nur im Habitus von jenen abweichen, der wohl die Folge etwas veränderter Krystallisationsbedingungen ist.

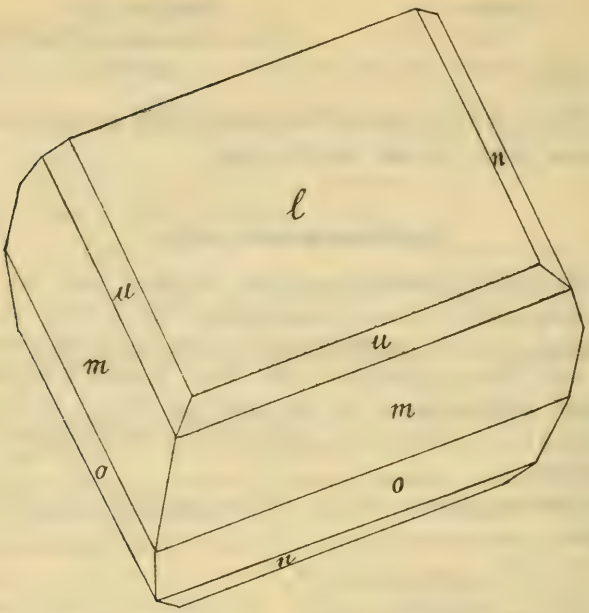
Krystallsystem monoklin:

$$a:b:c = 0{,}8685:1:0{,}7385$$
$$\beta = 86^\circ 24\tfrac{1}{2}'.$$

Beobachtete Formen:

$$l\,(101)\ m\,(110)\ o\,(12\bar{1})$$
$$n\,(011)\ u\,(321).$$

Stets sind vorhanden l und m; der Unterschied zwischen 1, 2 und 3 besteht darin, daß die beiden ersten tafelig sind nach l (101), die Krystalle 3 prismatisch nach m (110). Häufig tritt bei den Krystallen 1, 2 und 3 in der Zone [(101) (110)] noch hinzu (12$\bar{1}$), selten noch n (01$\bar{1}$) und u (321).



	Winkel: Berechnet:	Gemessen (Mittel):
$(1\bar{1}0)\,m$		
	$21^0\,35'$	$21^0\,21'$
$(3\bar{2}1)\,u$	$59^0\,20'$*	$59^0\,20'$*
	$37^0\,45'$	$37^0\,44\frac{1}{2}'$
$(101)\,l$	$88^0\,56'$	
	$51^0\,11'$	$51^0\,29'$
$(011)\,n$	$83^0\,59'$*	$83^0\,59'$*
	$32^0\,48'$	$32^0\,36'$
$(\bar{1}21)\,o$	$69^0\,29'$	$69^0\,20'$
	$36^0\,41'$	$36^0\,42'$
$(\bar{1}10)\,m$		

$(1\bar{1}0)\,m : (110)\,m = 81^0\,50'$*.

Ebene der optischen Achsen ist die Symmetrieebene. Im konvergenten Lichte sieht man durch die Tafelfläche l (101) eine Achse, ungefähr in der Mitte des Gesichtsfeldes, die andere eben noch am Rande austreten. A. Schwantke.

Durch die vorstehenden Beobachtungen ist einesteils ein weiterer Beweis für die Identität des Fleischkreatinins, Harnkreatinins und synthetischen Kreatinins erbracht, anderenteils

geht aus denselben hervor, daß auch die Einwirkungsprodukte des Jodäthyls auf diese Basen identisch sind.

Auch die Kreatininhydrojodide, welche bei der Aethylierung des Kreatinins als Nebenprodukte auftraten und aus den letzten Mutterlaugen isoliert wurden, zeigten in den Eigenschaften und in der Zusammensetzung vollständige Uebereinstimmung. Dieselben schmolzen sämtlich bei 195°.

Aethylkreatinin.

Neubauer (l. c.) hat aus dem im vorstehenden beschriebenen Aethyl-Kreatininhydrojodid durch Einwirkung von feuchtem Silberoxyd eine Base isoliert, welche er als eine Ammoniumbase ansprach und durch die Formel $C_4H_7N_3O.C_2H_5.OH + \frac{1}{2} H_2O$ zum Ausdruck brachte. Durch erneute Einwirkung von Jodäthyl bei 100° lieferte diese sehr schwierig krystallisierende Base nur das als Ausgangsmaterial für deren Darstellung verwendete Kreatininäthyljodid. Eine erneute Aethylierung wurde von Neubauer dabei nicht beobachtet.

Zur Gewinnung dieser Base wurde sowohl das nach vorstehenden Angaben dargestellte Jodid nach Neubauer mit feuchtem Silberoxyd behandelt, als auch das daraus durch Umsetzung mit Chlorsilber dargestellte Chlorid mit Kaliumkarbonat zerlegt.

Bei der Einwirkung von Silberoxyd resultierte eine stark alkalisch reagierende, intensiv bitter schmeckende Lösung, die nach Entfernung einer geringen Menge gelösten Silberoxyds durch wenig Schwefelwasserstoff, beim Verdunsten eine blaßgelb gefärbte zähe Masse, welche allmählich wachsartig erstarrte, lieferte.

Zur Zerlegung mit Kaliumkarbonat wurde das Jodid zunächst durch feuchtes Chlorsilber in das Chlorid übergeführt und dessen Lösung alsdann mit etwas mehr als der berechneten Menge Kaliumkarbonat zur Trockne verdampft. Unter lebhafter Kohlensäureentwickelung nahm die Flüssigkeit hierbei eine blaßgelbe Färbung an. Der Verdampfungsrückstand wurde hierauf wiederholt mit absolutem Alkohol extrahiert, die Lösung alsdann bei mäßiger Wärme verdunstet und der Rückstand zur Entfernung kleiner, mit in Lösung gegangener Mengen von Chlorkalium, von neuem in absolutem Alkohol, unter Zusatz von etwas Aether gelöst. Das Auflösen in Alkohol-Aether und Verdunsten der hierbei erzielten Lösung wurde mit dem Reaktionsprodukt so oft wiederholt, bis dasselbe nahezu chlorfrei war. Auch hierbei resultierte nur eine

blaßgelbe, wachsartige Masse von stark alkalischer Reaktion und intensiv bitterem Geschmack.

Sowohl die durch Einwirkung von Silberoxyd als auch die durch Eindampfen mit Kaliumkarbonat erhaltene Base nahm, abweichend von dem Verhalten der Ammoniumbasen, beim Stehen an der Luft keine Kohlensäure auf.

Die Versuche, diese Basen aus absolutem Alkohol, Aceton oder Essigäther umzukrystallisieren, waren bisher ohne Erfolg. Auch durch Ueberschichtung der Lösung in absolutem Alkohol mit Aether konnten dieselben nicht in den krystallisierten Zustand übergeführt werden. Daß in beiden Basen jedoch identische Verbindungen vorlagen, ging aus den übereinstimmenden Eigenschaften hervor, welche die daraus dargestellten Hydrojodide (Schmelzpunkt 218—219°) und Aurichloride (Schmelzpunkt 150—151°) zeigten. Eine molekulare Umlagerung konnte somit unter dem Einfluß des Kaliumkarbonats nicht stattgefunden haben.

Wies die Identität dieser beiden Basen schon darauf hin, daß in dem Einwirkungsprodukte des Jodäthyls auf das Kreatinin kein Kreatinin-Aethyljodid, sondern ein Aethyl-Kreatininhydrojodid vorlag, so erhellte dies weiter aus der Natur der Spaltungsprodukte, welche bei der Oxydation und bei der Einwirkung von Barythydrat auftraten.

Oxydation des Aethylkreatinins mit Kaliumpermanganat.

Die Oxydation des Aethylkreatinins gelangte unter denselben Versuchsbedingungen zur Ausführung, unter denen das Kreatinin von Neubauer[1]) der Oxydation unterworfen wurde. Hierzu fand sowohl die durch Einwirkung von Silberoxyd auf Aethyl-Kreatininhydrojodid erhaltene Base, als auch die, welche durch Einwirkung von Kaliumkarbonat auf Aethyl-Kreatininhydrochlorid resultierte, Verwendung.

Das von dem ausgeschiedenen Mangansuperoxydhydrat getrennte Reaktionsprodukt wurde mit verdünnter Schwefelsäure neutralisiert, zur Trockne verdunstet und der Rückstand, welcher beträchtliche Mengen von Kaliumoxalat enthielt, wiederholt mit ätherhaltigem Alkohol ausgezogen. Nach dem Verdunsten dieser Auszüge wurde der Rückstand schließlich in ein Platindoppelsalz verwandelt.

Das durch Kaliumkarbonat abgeschiedene Aethylkreatinin lieferte hierbei rotgelbe, tafelförmige oder prismatische

[1]) Annal. d. Chem. 119, 46.

Krystalle, welche unter Zersetzung bei 182—183° schmolzen. Nach dem Umkrystallisieren wurde der Schmelzpunkt bei 179—181° gefunden. Bei 100° verloren dieselben nicht an Gewicht.

1. 0,1968 g enthielten 0,0629 g Pt.
2. 0,3603 g lieferten 0,1835 g CO_2 und 0,1259 g H_2O.

	Gefunden:		Berechnet für
	1.	2.	$(C_4H_{11}N_3, HCl)_2PtCl_4$:
Pt	31,96	—	31,85%
C	—	15,34	15,68%
H	—	4,25	3,95%

Das aus dem Oxydationsprodukt des durch Silberoxyd abgeschiedenen Aethylkreatinins gewonnene Platindoppelsalz glich dem im vorstehenden beschriebenen sowohl in dem Aeußeren, als auch in den Löslichkeitsverhältnissen. Dasselbe schmolz anfänglich bei 177—178°, nach dem Umkrystallisieren bei 178—180°, unter Zersetzung. Bei 100° verlor dasselbe ebenfalls nicht an Gewicht.

0,2476 g enthielten 0,0789 g Pt.

Gefunden:	Berechnet für $(C_4H_{11}N_3, HCl)_2PtCl_4$:
Pt 31,86	31,85%

Die bei der Analyse jener beiden Platindoppelsalze gefundenen Daten stehen mit den für ein Methyl-Aethylguanidin berechneten Werten im Einklang.

Der Versuch, aus diesen Platindoppelsalzen zum weiteren Vergleich ein Golddoppelsalz darzustellen, scheiterte daran, daß sich letztere nur in Form von ölartigen Tröpfchen abschieden.

Die Identität der Oxydationsprodukte beider Aethylkreatinine geht jedoch weiter aus dem krystallographischen Vergleich hervor, welchen Herr Privatdozent Dr. A. Schwantke die Güte hatte ene Platindoppelsalze zu unterziehen.

Krystallographische Notiz.

„Zur Untersuchung lagen vor zwei Platindoppelsalze von Methyl-Aethylguanidin, von denen No. 1 aus dem Reaktionsprodukt stammte, das durch Oxydation der durch Einwirkung von Silberoxyd auf Kreatininäthylchlorid erhaltenen Base resultierte, während No. 2 von der durch Einwirkung von Kaliumkarbonat erhaltenen Base stammte.

Zur goniometrischen Untersuchung waren die nur in kleinen Mengen vorliegenden Krystalle trotz mehrfachen Umkrystallisierens

sehr wenig geeignet. Von No. 1 konnte überhaupt nur ein Kryställchen gefunden werden, das in mehreren Zonen ringsherum gemessen werden konnte. No. 2 lag in besseren Krystallen von verschiedenem Habitus vor; bald in tafeligen, bald in oblong-oktaedrischen, bald in oktaedrischen Formen.

Die Form des einen Kryställchens von No. 1 entsprach ungefähr der Kombination beider quadratischer Prismen 1. (untergeordnet) und 2. Stellung mit einem Oktaeder der 1. Stellung, in den Winkelverhältnissen sehr genähert der entsprechenden regulären Kombination von Granatoeder mit Würfel, so daß die Abweichungen von regulären Werten bei den durchweg sehr schlechten Reflexen innerhalb der Fehlergrenzen lagen, soweit es die Winkel von 45° und 90° betraf; offenbare Unterschiede ergaben sich bei den um 60° liegenden Winkeln, hier war in der am regulären Krystall einer Zone der Rhombendodekaederkante entsprechenden Zone ein Winkel innerhalb der Fehlergrenze etwa 60°, die beiden anderen, der eine kleiner (bis 55°), der andere größer (bis 64½°) als 60°, so daß die Summe wiederum 120° betrug. Dem entsprachen auch die einzelnen Winkel und Zonen, die an anderen Kryställchen von No. 1 gemessen werden konnten.

An den verschiedenen Krystallen von No. 2 zeigten sich die ähnlichen Winkel, jedoch neben einer Zone mit den Werten von etwa 45° und 90° noch eine zweite von etwa 47° und 84°. Die Fehlergrenzen waren auch hier infolge sehr schlechter Reflexe sehr weit. Eine genaue Bestimmung des Krystallsystems war daher auch hier, trotzdem eine größere Anzahl von Kryställchen gemessen wurden, besonders auch weil die optische Untersuchung aus noch zu besprechenden Gründen versagte, nicht zu erhalten und damit auch eine Entscheidung in der Identitätsfrage nicht zu treffen.

Es wurde deshalb auf eine andere Weise versucht Klarheit zu erlangen, indem mit den schwach salzsauren Lösungen beider Substanzen mikroskopische Präparate gemacht wurden. Auf absolute Reinheit des Lösungsmittels wurde besonders geachtet und jede gegenseitige Infektion durch Anwendung getrennter Gefäße und Pipetten vermieden.

Je nach der Menge der Substanz und der Schnelligkeit der Verdunstung wurden dendritische Bildungen und Einzelkrystallisationen, meist beide miteinander verbunden, erhalten. Es zeigte sich nun, daß beide Substanzen in allen überhaupt zu beobachtenden Erscheinungen vollkommen übereinstimmen.

Krystallographisch zeigen die Einzelkrystalle die Form einer quadratischen Kombination von Prismen und Oktaedern ver-

schiedener Stellung, wie sie oben bei No. 1 erwähnt wurde, oder durch Dominieren der einen Fläche auch alle Uebergänge zu den an No. 2 gemessenen tafeligen Formen. Sehr charakteristisch war in diesen Präparaten aber eine Zwillingsbildung, die die pseudoquadratischen Krystalle in der Richtung der Hauptachse in zwei Hälften teilt, in den tafeligen entsprechend diagonal verläuft. In den letzteren ist die Zwillingsbildung oft auch wiederholt, oder es ist in der Medianlinie bisweilen nur eine sehr dünne Zwillingslamelle eingeschaltet; in den dendritischen Bildungen ist diese Lamelle häufig auch die Mittelrippe, an die sich die tafelförmigen Kryställchen nach beiden Seiten ansetzen. Die gemessenen Kantenwinkel stehen im Einklang mit den goniometrischen Werten. Die beobachtete Zwillingsbildung erklärt auch die bei der Messung in einzelnen Zonen beobachtete scheinbar höhere Symmetrie und die anscheinende optische Inhomogenität, die die optische Bestimmung der gemessenen Krystalle verhinderte.

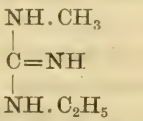
Alle Erscheinungen sind bei beiden Substanzen vollkommen die gleichen; ebenso sind auch die physikalischen Eigenschaften dieselben: Spaltbarkeit der nadelförmigen Kryställchen in der Längsrichtung, gleiche Licht- und Doppelbrechung (niedere Interferenzfarben) und gleiche Lage der Elastizitätsachsen; die Auslöschung liegt im spitzen Winkel gegen die Zwillingsgrenze.

Eine genaue Erkenntnis des Krystallsystems hat sich zwar nicht gewinnen lassen, doch läßt sich wohl sagen, daß die Krystalle jedenfalls niedriger symmetrisch sind als rhombisch, vielleicht monoklin, mit Zwillingsbildung nach einer Fläche, parallel der Symmetrieachse.

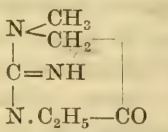
Die Identität beider Substanzen ist also wohl so gut wie sicher, zumal sich auch, wie es scheint, der Grund für die anfänglichen Abweichungen im Schmelzpunkt aus einer weiteren mikroskopischen Beobachtung erklären läßt. Es zeigt sich nämlich, daß bei der Substanz No. 1 stets neben den Krystallen der eigentlichen Substanz, noch in wechselnder Menge kleine isotrope Kryställchen, meist Oktaeder oder rundliche Körnchen, seltener Würfelchen, auftreten, die wir wohl der Verunreinigung durch ein Alkali-Platinchlorid zuschreiben dürfen. Sie sind immer vorhanden in No. 1 und fehlen (wenigstens bis auf ganz vereinzelte Kryställchen) in No. 2. Am besten ist der Unterschied zu beobachten, wenn man nicht einen Tropfen der beiderseitigen Lösungen verdunsten läßt, sondern einen zu Pulver zerdrückten Krystall mit einem Tropfen des Lösungsmittels auf dem Objektträger teilweise löst und wieder auskrystallisieren läßt.“ A. Schwantke.

Aus der Tatsache, daß die auf verschiedene Weise gewonnenen Basen bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat ein und dasselbe Methyl-Aethylguanidin liefern, geht ebenfalls die Identität derselben hervor. Eine molekulare Umlagerung des Aethylkreatinins kann also bei der Einwirkung von Kaliumkarbonat auf Kreatininäthylchlorid nicht stattgefunden haben.

Was die Konstitution dieses Methyl-Aethylguanidins anbetrifft, so ist nach den Beobachtungen, welche G. Kunze an dem Methylkreatinin, bezw. den daraus durch Oxydation erhaltenen Dimethylguanidin (siehe S. 574 und 587) machte, wohl anzunehmen, daß es sich auch hier um ein symmetrisches Alkylderivat des Guanidins handelt. Die Konstitution desselben, sowie des Aethylkreatinins dürften daher durch die nachstehenden Formeln zu illustrieren sein:



Methyl-Aethylguanidin.



Aethylkreatinin.

Spaltung des Aethylkreatinins durch Baryumhydroxyd.

Diese Spaltungsversuche erstreckten sich sowohl auf das durch Einwirkung von Silberoxyd auf Aethyl-Kreatininhydrojodid erhaltene Aethylkreatinin (A), als auch auf die durch Eindampfen von Aethyl-Kreatininhydrochlorid mit Kaliumkarbonat gewonnene Base (B).

Je 5 g der beiden Aethylkreatinine wurden zu diesem Zwecke zu 200 ccm in Wasser gelöst, die Lösung mit 50 g krystallisiertem Barythydrat versetzt und in einem Rundkolben am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Die hierbei entweichenden, alkalisch reagierenden Dämpfe wurden in verdünnter Salzsäure aufgefangen. Das Kochen wurde solange fortgesetzt, bis rotes Lackmuspapier durch die entweichenden Dämpfe nicht mehr verändert wurde. Die hierbei erhaltenen Lösungen der flüchtigen Basen in Salzsäure wurden zur Trockne verdunstet und der Rückstand alsdann mit absolutem Alkohol extrahiert. Das Ungelöste bestand bei beiden Versuchen aus Chlorammonium. Die alkoholische Lösung wurde hierauf verdunstet und der Rückstand von neuem mit absolutem Alkohol ausgezogen. Nach abermaliger Verdunstung wurde schließlich das Restierende je in ein Platin- und ein Golddoppelsalz verwandelt

A. Platindoppelsalz. Sechsseitige, bei 216—217° schmelzende, krystallwasserfreie Blättchen.

0,250 g enthielten 0,0978 g Pt.

Gefunden:	Berechnet für $(C_2H_5.H_2N, HCl)_2PtCl_4$:
Pt 39,12	38,96%

Golddoppelsalz. Lange, rechteckige, bei 193° schmelzende, krystallwasserfreie Tafeln.

0,273 g enthielten 0,1399 g Au.

Gefunden:	Berechnet für $C_2H_5.H_2N, HCl + AuCl_3$:
Au 51,21	51,21%

B. Platindoppelsalz. Sechsseitige, bei 216—217° schmelzende, krystallwasserfreie Blättchen.

0,229 g enthielten 0,090 g Pt.

Gefunden:	Berechnet für $(C_2H_5.H_2N, HCl)_2PtCl_4$:
Pt 39,32	38,96%

Golddoppelsalz. Lange, rechteckige, bei 193° schmelzende, krystallwasserfreie Tafeln.

0,1943 g enthielten 0,0994 g Au.

Gefunden:	Berechnet für $C_2H_5.H_2N, HCl + AuCl_3$:
Au 51,22	51,21%

Der Kolbeninhalt wurde bei beiden Versuchen zunächst durch Absaugen und Auswaschen von dem gebildeten Baryumkarbonat und alsdann durch Einleiten von Kohlensäureanhydrid bei Wasserbadtemperatur von überschüssigem Baryumhydroxyd befreit. Nach dem Filtrieren wurde hierauf das organisch gebundene Baryum durch vorsichtigen Zusatz von verdünnter Schwefelsäure entfernt, die baryumfreie Flüssigkeit alsdann zum Sirup eingedampft und letzterer schließlich im Exsikkator der Krystallisation überlassen.

Um die in diesem Reaktionsprodukte enthaltenen Verbindungen voneinander zu trennen, wurde die allmählich gebildete feste krystallinische Masse mehrmals mit absolutem Alkohol ausgezogen und die alkoholischen Auszüge verdunstet. Hierbei verblieb nur ein geringer Rückstand, so daß äthylierte Hydantoine nur in bescheidenem Umfange bei jenen Spaltungen gebildet sein konnten. Durch Umkrystallisieren aus siedendem Essigäther gelang es zwar aus diesem Rückstande einige nadelförmige, bei 149° schmelzende Krystalle zu gewinnen, jedoch war die Menge derselben eine so geringe, daß die weitere Identifizierung unmöglich war.

Der in absolutem Alkohol unlösliche Teil des Reaktionsproduktes, der bei beiden Spaltungen den überwiegenden Hauptbestandteil desselben ausmachte, bestand je aus Sarkosinsulfat, wie die Ueberführung desselben in das Platindoppelsalz und in die Kupferverbindung bewies.

A. Platindoppelsalz. Rotgelbe, in Wasser leicht lösliche, tafelförmige, krystallwasserhaltige Krystalle.

0,3613 g verloren bei 100° 0,0213 g an Gewicht und enthielten 0,1126 g Pt.

Gefunden:	Berechnet für $(C_3H_7NO_2, HCl)_2PtCl_4 + 2H_2O$:
H_2O 6,14	5,77%
Pt 33,21	33,14% (wasserfrei)

Kupfersalz. Nach Entfernung der Schwefelsäure durch vorsichtigen Zusatz von Barytwasser und darauffolgendes Kochen der Lösung mit frisch gefälltem Kupferhydroxyd erhalten, bildete große, tiefblaue Krystalle.

0,2667 g verloren bei 100° 0,0342 g an Gewicht und lieferten 0,0776 g Cu_2S.

Gefunden:	Berechnet für $(C_3H_6NO_2)_2Cu + 2H_2O$:
H_2O 12,97	13,06%
Cu 26,49	26,58% (wasserfrei)

B. Platindoppelsalz. Rotgelbe, in Wasser leicht lösliche, tafelförmige, krystallwasserhaltige Krystalle.

0,4066 g verloren bei 100° 0,028 g an Gewicht und enthielten 0,1266 g Pt.

Gefunden:	Berechnet für $(C_3H_7NO_2, HCl)_2PtCl_4 + 2H_2O$:
H_2O 5,50	5,77%
Pt 33,09	33,14% (wasserfrei)

Kupfersalz. Tiefblaue, gut ausgebildete Krystalle.

0,4471 g verloren bei 100° 0,0578 g an Gewicht und lieferten 0,22 g des wasserfreien Salzes 0,0737 g Cu_2S.

Gefunden:	Berechnet für $(C_3H_6NO_2)_2Cu + 2H_2O$:
H_2O 12,90	13,06%
Cu 26,76	26,58% (wasserfrei)

Bei der Spaltung der beiden Aethylkreatinine (A und B) war somit im wesentlichen nur Kohlensäureanhydrid, Ammoniak, Aethylamin und Sarkosin im Sinne der Gleichung:

$$C_4H_6(C_2H_5)N_3O + 3H_2O =$$
$$CH_2.NH.CH_3—CO.OH + NH_3 + NH_2.C_2H_5 + CO_2$$

gebildet werden. Diese Spaltungsprodukte weisen ebenfalls darauf hin, daß es sich bei dem Aethylkreatinin nicht um eine quaternäre Ammoniumbase, sondern um eine Base handelt, die durch Aethylierung einer der beiden im Molekül des Kreatinins enthaltenen NH-Gruppen entstanden ist.

Einwirkung von Jodäthyl auf Aethylkreatinin.

Neubauer (l. c.) erhielt bei der Einwirkung von Jodäthyl auf Aethylkreatinin nur Aethyl-Kreatininhydrojodid. Die gleiche Verbindung resultierte auch als Hauptprodukt bei der Wiederholung der Neubauer'schen Versuche. Immerhin gelang es aus den Mutterlaugen eine Verbindung zu isolieren, welche nach der Analyse ihres Platindoppelsalzes als ein Diäthylkreatinin anzusprechen ist. Von einem glatten Reaktionsverlauf kann jedoch bei der Aethylierung des Aethylkreatinins nicht die Rede sein. Es geht dies einesteils aus der Natur des hierbei als Hauptprodukt auftretenden Aethyl-Kreatininhydrojodids, andernteils aus der gleichzeitigen, jedenfalls durch einen Zerfall des Aethylkreatinins bedingten Bildung von Aethylamin hervor.

Zur Aethylierung wurde das mit Hilfe von Kaliumkarbonat dargestellte Aethylkreatinin, bei Gegenwart von absolutem Alkohol, mit Jodäthyl mehrere Stunden lang im geschlossenen Rohr auf 100° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde hierauf bei mäßiger Wärme verdunstet, der Rückstand in heißem absolutem Alkohol gelöst und die Lösung mit Essigäther überschichtet. Hierbei erfolgte allmählich eine reichliche Ausscheidung von nadelförmigen Krystallen, die nach dem Umkrystallisieren aus denselben Lösungsmitteln bei 218—219° schmolzen.

0,3855 g lieferten 0,3368 g AgJ.

Gefunden:	Berechnet für $C_4H_6(C_2H_5)N_3O, HJ$:
J 47,22	47,18%

Daß in diesem Reaktionsprodukt nur Aethyl-Kreatininhydrojodid vorlag, ging weiter aus den Eigenschaften des daraus dargestellten Gold- und Platindoppelsalzes hervor, die bei 151—152° bezw. bei 211° schmolzen.

Die Mutterlauge jenes Hydrojodids lieferte beim Ueberschichten mit Aether zunächst noch die gleiche Verbindung, bei weiterem Zusatz von Aether erfolgte dann die Ausscheidung eines rotgefärbten, öligen Liquidums. Die Flüssigkeit wurde daher, als

keine Krystallbildung mehr zu beobachten war, verdunstet, der Rückstand hierauf in Wasser gelöst, die Lösung mit Chlorsilber umgesetzt und schließlich mit Platinchlorid versetzt. Bei langsamer Verdunstung resultierten zwei Arten von Krystallen: zunächst blätterige, bei 216° schmelzende und weiter kompaktere, bei 201—202° schmelzende. Erstere erwiesen sich durch die Analyse als Aethylamin-Platinchlorid, letztere als Diäthyl-Kreatininplatinchlorid.

0,2034 g enthielten 0,081 g Pt.

Gefunden:	Berechnet für $(NH_2.C_2H_5, HCl)_2PtCl_4$:
Pt 39,81	38,96%

0,1109 g enthielten 0,0293 g Pt.

Gefunden:	Berechnet für $[C_4H_5(C_2H_5)_2N_3O, HCl]_2PtCl_4$:
Pt 26,42	26,04%

Einwirkung von Jodmethyl auf Aethylkreatinin.

Bei der Einwirkung von Jodmethyl auf Aethylkreatinin war in methylalkoholischer Lösung bei 100° ebensowenig ein glatter Reaktionsverlauf zu konstatieren, als bei der Einwirkung von Jodäthyl. Auch hier war die Bildung von Methyl-Aethylkreatinin nur in geringem Umfange durch Ueberführung in das Platindoppelsalz nachweisbar. Als weitere Reaktionsprodukte traten dagegen Methylamin und Aethyl-Kreatininhydrojodid, und zwar letzteres in beträchtlicher Menge, auf.

Das Platindoppelsalz des Methyl-Aethylkreatinins bildet kompakte rotgelbe, bei 181—182° schmelzende Krystalle, welche bei 100° nicht an Gewicht verlieren.

0,144 g enthielten 0,0312 g Pt.

Gefunden:	Berechnet für $[C_4H_5(CH_3)(C_2H_5)N_3O, HCl]_2PtCl_4$:
Pt 27,37	27,05%

Aus den vorstehenden Versuchen geht hervor, daß das Aethylkreatinin, sowohl durch Jodäthyl, als auch durch Jodmethyl alkyliert wird. Allerdings ist diese Reaktion eine wenig glatte, so daß die Ausbeute an diesen Alkylderivaten, im Vergleich zu den dabei gebildeten sekundären Produkten, nur eine geringe ist. Immerhin geht auch aus der Bildung dieser weiteren Alkylierungsprodukte hervor, daß das Kreatinin sich gegen Jodalkyl a priori nicht wie eine tertiäre Base verhält.

Mitteilungen aus dem pharmazeutisch-toxikologischen Institut der Reichs-Universität Leiden.

Von L. van Itallie.

7. Beiträge zur Zusammensetzung des Opiums.

Von L. van Itallie und M. Kerbosch.

(Eingegangen den 6. X. 1910.)

Unter den mehr als 20 Alkaloiden, welche in dem Opium gefunden wurden, werden sechs als die wichtigsten betrachtet. Diese bevorzugte Stellung verdanken sie sowohl der Menge, in welcher sie sich im Opium vorfinden, als auch den vielen Untersuchungen, zu welchen sie Veranlassung gaben.

Im kleinasiatischen Opium kommen sie im Mittel in folgender Menge vor[1]):

Morphin 9%, Narkotin 5%, Papaverin 0,8%, Thebain 0,4%, Kodein 0,3% und Narcein 0,2%.

Die anderen Alkaloide finden sich nur in geringer Menge vor. Die Frage liegt daher nahe, ob sie auch in den nicht-kleinasiatischen Opiumsorten anwesend sind.

Neben dem kleinasiatischen Opium kennt man noch verschiedene andere Opiumarten, von denen die Sorten aus Vorderindien, China, Persien und, als Kuriosität, die in den gemäßigten Zonen gewonnenen Opiumsorten genannt werden mögen. Schon im Jahre 1818 hat Pachenstecher in Bern Mohnpflanzen angebaut und aus diesen Opium gewonnen. Sein Beispiel fand bald Nachfolge in Frankreich, Deutschland und England. Auch in den Niederlanden wurden Versuche zur Opiumgewinnung von dem Apotheker Stratingh[2]) angestellt.

Von den Opiumsorten, welche in Mitteleuropa gewonnen wurden, seien hier besonders erwähnt das Opium von Aubergier (in Clermont-Ferrand) und von Decharme (bei Amiens) gesammelt; auch kann auf die Versuche Jobst's in Süddeutschland und Thoms' in Dahlem hingewiesen werden.

---

[1]) Pictet-Wolffenstein: Die Pflanzenalkaloide und ihre chemische Konstitution. Zweite Auflage, S. 238.

[2]) Scheikundige verhandeling over de morphine en andere hoofdbestanddeelen des Opiums. Groningen 1823.

Obgleich die verschiedenen Opiumsorten nicht alle einer vollständigen und systematischen Prüfung unterzogen wurden, werden doch die sechs genannten Alkaloide als allgemein vorkommend betrachtet. Die meisten Opiumuntersuchungen bezweckten hauptsächlich die quantitative Bestimmung des Morphins. Wenn daneben Zahlen betreffs anderer Alkaloide angeführt werden, so müssen diese mit großer Zurückhaltung angenommen werden, weil die Methoden zur Trennung und Bestimmung der Alkaloide noch unvollkommen sind. Eugen Dieterich[1]) hat hier das größte Zahlenmaterial gegeben. Seine Untersuchungen beziehen sich auf mehr als 100 Opiummuster von sehr verschiedener Herkunft. Mit großer Vorsicht ist die Spalte zur Erwähnung des Narkotingehaltes mit „Narkotin, Papaverin usw." überschrieben.

Bei den Untersuchungen, welche im vorigen Jahre in dem pharmazeutischen Institut in Leiden von Herrn H. B. C. Gieben, Chemiker bei der Opiumregie in Batavia, angestellt wurden, ergab sich, daß in einem Muster bengalischen Opiums, gezogen aus einer Partie von 100 Ballen, kein Papaverin anwesend war, daß wenigstens bei wiederholten Versuchen die krystallisierte Cäsium-Cadmiumjodid-Doppelverbindung nicht erhalten werden konnte. Es fragte sich nun, ob hier ein Zufall oder wohl eine Eigentümlichkeit des bengalischen Opiums vorlag.

Das Studium der betreffenden Literatur brachte für Papaverin nichts ans Licht, jedoch ergab sich, daß Narkotin in gewissen Arten des französischen Opiums nicht gefunden wurde. Besonders seien hier erwähnt die Untersuchungen von Pelletier, Decharme und Guibourt.

J. Pelletier[2]), der Entdecker des Chinins, Narceins und verschiedener anderer Alkaloide, konnte bei Untersuchung eines vom General Lamarque in Eyres (Dept. des Landes) gewonnenen Opiums, bei Verarbeitung von 60 g, weder Narkotin noch Narcein, wohl aber Kodein finden. Die von ihm beschriebene Methode könnte auch heute noch Anwendung finden.

C. Decharme[3]) schreibt, daß die von ihm untersuchte Opiumart aus dem Norden Frankreichs „ne renfermait ni narcotine, ni thebaine, ni narceine en quantité appréciable".

---

[1]) Erstes Dezennium der Helfenberger Annalen. Berlin 1897, 196.

[2]) Journ. de Pharm. et des sc. access. 21, 570 (1835).

[3]) De l'opium indigène extrait du Pavot. oeillette. — Extr. du mém. de l'Acad. des Sc. du Dépt. de la Somme 1862, p. 5.

Guibourt[1]) untersuchte verschiedene Opiumsorten, gewonnen von Aubergier (in Clermont-Ferrand) und von Bénard (in Amiens). Der erste gewann das Opium aus le Pavot pourpre (*Papaver somniferum* L.), Bénard aus le Pavot noir où Pavot à oeillette (*Papaver somniferum* L. *var. nigrum*).

In dem letztgenannten Opium konnte Guibourt, in Uebereinstimmung mit dem Befunde Decharme's, kein Narkotin nachweisen. Nebenher bemerkt er, daß das Opium Bénard's von einer anderen Pflanze herrührt als dasjenige Aubergiers, offenbar um hierdurch die verschiedene Zusammensetzung zu deuten.

Diese Befunde veranlaßten uns die verschiedenen uns zur Verfügung stehenden Opiumsorten auf die Anwesenheit der sechs Hauptalkaloide zu untersuchen. Neben den Mustern aus der Sammlung des pharmazeutischen Instituts in Leiden verfügten wir über uns freundlich überlassene Muster der Herren Professor C. Hartwich in Zürich, Privatdozent Dr. K. Dieterich in Helfenberg und Professor E. Perrot in Paris.

No.	Opiumsorte	Narkotin	Papaverin	Narcein	Thebain	Kodein	Morphin
1	Kleinasiatisches Opium	+	+	+	+	+	+
2	Indisches Opium „Bengalisch“ . . .	+	—	+	+	+	+
3	Indisches Opium „Bengalisch“ . . .	+	—	+	+	+	+
4	Indisches Opium „Malva“	+	+	+	+	+	+
5	Indisches Opium „Patna“.	+	—	+	+	+	+
6	Indisches Opium „Benares“.	+	—	+	+	+	+
7	Chinesisches Opium „Taó Ky“. . . .	+	+	+	+	+	+
8	Chinesisches Opium „Kaï-hoa“ . . .	+	+	+	+	+	+
9	Chinesisches Opium „Sjong-hoï“ . . .	+	+	+	+	+	+
10	Amerikanisches Opium „Jenesse“ . .	+	+	+	+	+	+
11	Französisches Opium „du Centre“ . .	+	+	+	+	+	+
12	Französisches Opium „Aubergier“ . .	+	+	+	+	+	+
13	Französisches Opium „Aubergier“ . .	+	+	+	+	+	+
14	Französisches Opium „de Vermont“ .	+	+	+	+	+	+
15	Persisches Opium	+	+	+	+	+	+
16	Persisches Opium	+	+	+	+	+	+
17	Aegyptisches Opium	+	+	+	+	+	+
18	Aegyptisches Opium	+	+	+	+	+	+
19	Aegyptisches Opium	+	+	+	+	+	+

[1]) Mémoire sur le dosage de l'opium. Paris 1862, p. 52.

Bemerkungen:

No. 1. Verschiedene Handelsmuster gaben alle die gleichen Ergebnisse.

No. 2. Mischmuster aus 100 Ballen (Opiumregie-Batavia).

No. 3, 6, 18 und 19. Sammlung des pharmazeutischen Instituts Leiden.

No. 4 und 5. Sammlung von Professor Hartwich.

No. 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15 und 17. Ecole Supér. de Pharmacie Paris (Professor Perrot).

No. 13. Sammlung des pharmazeutischen Instituts Leiden; von Dr. J. de Vrij, persönlich von Aubergier erhalten.

No. 16. Sammlung von Dr. K. Dieterich.

Die Untersuchung geschah nach dem Verfahren, welches auf S. 553 dieser Zeitschrift beschrieben wurde, und welches gestattet noch Hundertstel Milligramme der Alkaloide zu ermitteln, auch wenn größere Mengen der anderen Opiumalkaloide beigemischt sind.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung sind in vorstehender Uebersicht zusammengestellt. Die positiven Resultate werden mit dem + - Zeichen angedeutet.

Zusammenfassend ergibt sich also, daß von den sechs Hauptalkaloiden in den von uns untersuchten Sorten nur Papaverin nicht immer gefunden wurde. Es fehlt in einigen aus Vorderindien herrührenden Sorten, und zwar in dem Opium von Bengalen, Benares und Patna, welche tatsächlich alle zu einem Gebiet gehören und zwar dem des bengalischen Opiums.

Auch in Beziehung zu der oben erwähnten Meinung Guibourt's über das Fehlen des Narkotins in dem Opium von Bénard liegt es auf der Hand, die Abweichung in der Zusammensetzung des Opiums in einer Verschiedenheit der Stammpflanze zu suchen. Von den meisten Opiumsorten ist die Stammpflanze nicht bekannt. Wir fanden diese in der Literatur nur für drei Arten erwähnt, und außerdem stimmen die Angaben nicht immer untereinander.

So wird die Stammpflanze des kleinasiatischen Opiums angegeben als: *Papaver somniferum var. β glabrum* (Boissier) = *P. somniferum β nigrum* D. C. (Flückiger and Hanbury, Pharmacographia); Hartwich gibt an in der Real-Enzyklopädie der ges. Pharmazie (2. Aufl. IX., 601), *P. somniferum* L. *var. glabr.*, und in seinem später erschienenen Werk „Die menschlichen Genußmittel" *Papaver somniferum var. album.* Wie aus einer früheren Mitteilung (diese Zeitschrift S. 555, 1910) hervorgeht, wird neben

dieser Varietät auch die reine Art *P. somniferum* L. zu dem Zwecke der Opiumbereitung in Kleinasien gezüchtet.

Besser stimmen die Angaben über die Herkunft des persischen, indischen und ägyptischen Opiums untereinander überein. Sie sollen alle von derselben Pflanze herrühren, welche auch das kleinasiatische Opium liefert, also von *Papaver somniferum var. album*.

Sind diese Angaben richtig, dann kann das Fehlen des Papaverins in dem bengalischen Opium nicht einer Verschiedenheit in der Stammpflanze zugeschrieben werden; auch ist nicht zu erwarten, daß die Art der Opiumgewinnung hier von Einfluß ist, da sich, wie sich bei Untersuchungen in diesem Institut ergeben hat, in *Papaver somniferum var. album* schon die sechs genannten Alkaloide in der Pflanze vorfinden und die Bearbeitung des Mohns bei der Opiumgewinnung nicht zu tief einschneidenden Veränderungen Veranlassung gibt.

Wir beabsichtigen unsere Untersuchungen fortzusetzen um zu versuchen eine Erklärung für das Fehlen des Papaverins in einigen Opiumsorten zu finden.

Die oben beschriebene Untersuchung war schon abgeschlossen, als wir durch freundliche Vermittelung des Herrn Prof. Perrot im Besitz des oben erwähnten Opiums Bénard's kamen, welches auch von Guibourt untersucht und dabei frei von Narkotin befunden wurde. Das Muster ist No. 216 der Guibourt'schen Sammlung.

Auch uns gelang es nicht mit der mikrochemischen Methode Narkotin nachzuweisen. Zwar entstanden auf Zusatz von Natriumacetat Krystalle, welche augenscheinlich mit denen des Narkotins übereinstimmten. Dieselben wurden nie in den ersten Präparaten erhalten, sie entstanden erst bei fortgesetzter Hinzufügung des Natriumacetats. Narkotinkrystalle würden gleich bei der Hinzufügung des Salzes zum Vorschein kommen.

Versuche, die Brechungsindices zu bestimmen, gelangen nicht, da die Krystalle sich fast augenblicklich in den Vergleichsflüssigkeiten lösten. Die Krystalle stammen sicher nicht von Narkotin. Ihre Lösung in schwefelsäurehaltendem Wasser wird von den allgemeinen Alkaloidreagentien stark gefällt. Die Identifizierung des Alkaloids gelang uns bisher noch nicht.

Leiden, im September 1910.

8. Die Opiumzucht im Norden Chinas.

Von L. van Itallie und M. Kerbosch.

(Eingegangen den 6. X. 1910.)

Durch Angaben, welche der eine von uns vom römisch-katholischen Missionar G. Kervijn in Ost-Mongolien erhielt, sind wir in der Lage die folgenden Besonderheiten in bezug auf die Opiumgewinnung im nördlichen Teil Chinas mitzuteilen, welche wir in der uns zur Verfügung stehenden Literatur nicht fanden.

Die Zucht der Papaverpflanze (in Nord-China Ing sü hoa: Hofsamen[Hofweizen]blume, und Ta yen hoa: große Tabak[Rauch-opium]blume, genannt) war früher sehr lohnend. Das aus den Pflanzen gewonnene Opium wurde gegen sein Gewicht an Silber verkauft, daher der Name „schwarzes Silber", mit welchem es in China öfters bezeichnet wurde. Durch die, in den letzten Jahren erlassenen Edikte ist die Opiumzucht wenigstens in diesen Gegenden fast eingestellt worden.

Der Anbau der Papaverpflanze geschieht in dem Lößboden, und zwar um leichter der Hauptbedingung, reichliche Besprengung, zu entsprechen, in der Nähe der Dörfer, ja sogar innerhalb der Ummauerung der Häuser. Die Abhänge der Berge werden nur ausnahmsweise zu diesem Zweck benutzt.

Gegen Ende April oder im Anfang Mai, wenn der gefrorene Boden aufgetaut ist, werden mit dem Pflug untiefe Furchen in die dünne pflügbare Bodendecke gemacht. Gleich darauf wird gesäet

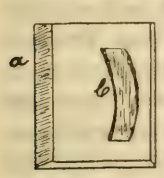
und zwar mittels eines dazu speziell bestimmten Apparates. Der Mohnsame wird in einen ausgehöhlten Kürbis gebracht, welcher in der Wand eine Oeffnung besitzt und in deren Hals ein hohler Stengel angebracht worden ist. Bei dem Aussäen wird der Kürbis in der linken Hand gehalten, der Stengel nach dem Boden gekehrt und, während der Säer an den Furchen hin und wieder geht, mit einem in der rechten Hand gehaltenen Hölzchen gegen den Kürbis geschlagen, so daß die Samen aus dem Stengel in die Furche fallen.

Um den Samen mit der Erde in gute Berührung zu bringen, wird eine eiförmige steinerne Rolle von ungefähr 30 cm Länge durch die Furche gezogen und sodann alles eben gerollt mit einer zylindrischen, steinernen Walze von ungefähr 70 cm Länge.

Wenn die jungen Pflanzen einige Zentimeter über den Boden hervorragen, wird der Boden aufgehackt; später, wenn die Höhe der Pflanzen dieses gestattet, werden sie in Reihen mit dem Pflug aufgehöht, in gleicher Weise wie es in manchen Gegenden mit den Kartoffelpflanzen geschieht.

Außer regelmäßiger Besprengung der Pflanzen und noch ein- oder zweimaligem Aufhacken des Bodens, verlangt die Zucht keine besondere Pflege.

Ungefähr gegen den 20. Juli haben die Pflanzen eine Höhe von 60—90 cm erreicht und fängt die Blüte an. Bald folgt nun der Augenblick der Opiumernte. Die noch grünen Kapseln, mit einem Durchmesser von weniger als 4 cm, werden meistens von Frauen, ausnahmsweise nur von Männern, angeschnitten.



Das hierzu benutzte Werkzeug besteht aus einem kleinen viereckigen Messer, dessen eine Kante (*a*) scharf ist. An einer der Seiten ist ein Stückchen Leder (*b*) befestigt, das gerade Raum genug läßt, um den Daumen durchzustecken. Der Schnitt, welcher natürlich die Fruchtwand nicht durchschneiden darf, wird in horizontaler Richtung, ungefähr in die Mitte der Frucht angebracht. Der austretende Milchsaft wird gleich mit dem Finger aufgefangen und in eine Schüssel oder einen Topf gebracht. Nach diesem ersten Schnitt werden nun täglich oder jeden zweiten Tag neue Schnitte gemacht, und zwar parallel zu dem ersten. Ist die Frucht genügend groß, dann werden öfters hintereinander zehn Schnitte angebracht.

Der gesammelte Saft wird in einen Kessel gegossen und über einem Strohfeuer gekocht. Der auf der Oberfläche sich bildende Schaum wird entfernt und der zurückbleibende Rest, welcher nach der Abkühlung eine schwarze, schleimige Masse bildet, ohne weitere Zubereitung in den Handel gebracht, und zwar unter den Namen: Ta yen, großer Tabak (Opium): Ya p'ien yen, schwarzer Tabak in Tabletten, und Yang yen, europäischer (über den Ocean geführter) Tabak (oder Opium), womit auf die Einfuhr durch die Engländer hingedeutet wird.

Von dem großen Ansehen, in welchem das Opium in China steht, zeugen mehrere Redensarten. So: „Ein vornehmer Mann soll Opium rauchen" und „Menschen ohne Vernunft rauchen kein Opium".

Leiden, im September 1910.

Ueber die Bologneser Leuchtsteine.

Ein Vortrag von Dr. phil. L. Vanino.

(Eingegangen den 12. X. 1910.)

Italien ist das Vaterland der sogenannten Bologneser Leuchtsteine. Der Alchimist Vinzentius Casciarolus, seines Zeichens nach ein ehrsamer Schuster, entdeckte diese. Er lebte zu Bologna und fand eines Tages in der Nähe seiner Vaterstadt auf dem nahen Monte Paderno, den auch Goethe[1]) auf seiner italienischen Reise besuchte, den ihm unbekannten Schwerspat. Zu Hause angekommen, glühte er den Stein mit Kohle und es zeigte sich seinen staunenden Augen, daß das Glühprodukt im Dunkeln leuchtete. Daß die Entdeckung eines lichtspendenden Steines zu einer Zeit, wo der Glaube an Zauberei die Welt noch stark umklammerte, großes Aufsehen erregte, kann nicht wundernehmen. Von allen Ländern strömte viel Volk in die Stadt mittelalterlicher Gelehrsamkeit, und man schrieb Abhandlungen darüber. Im Jahre 1624 veröffentlichte Peter Potier[2]), latinisiert Peter Poterius, ein französischer Chemiker, der zu Bologna lebte, eine ausführliche Beschreibung über genannten, mirakulösen Stein. Dieser ausführlichen Beschreibung des französischen Alchimisten folgte im Jahre 1640 eine Schrift von Fortunius Licetus über genanntes Phänomen, das er Liteophosphorus = steinernen Lichtträger nannte. Poterius spricht in seiner Abhandlung von Lucifer (Lichtstein), von Solaris (Sonnenstein) und von Lunaris (Mondstein). Später bezeichnete man dann die im Dunkeln leuchtenden Körper als Phosphore, in neuester Zeit gebrauchen die Chemiker die Bezeichnung „Luminophore".

Fast ein Jahrhundert verging, bis ein zweites Ausgangsmaterial zur Darstellung der Phosphore durch den bekannten Alchimisten Baldewein, genannt Balduinus, Amtmann zu Großenhain, gefunden wurde. Bei seinen alchimistischen Versuchen fand er, daß man auch aus Kalkverbindungen einen Leucht-

---

[1]) Er schreibt: „Ich ritt nach Pademo, wo der sog. Bologneser Schwerspat gefunden wird, woraus man die kleinen Kuchen bereitet, welche kalziniert, im Dunkeln leuchten, wenn sie vorher dem Lichte ausgesetzt gewesen, und die man hier kurz und gut „Fosfori" nennt."

[2]) Ausführliches über die Geschichte der Leuchtsteine siehe „Die künstlichen Leuchtsteine". Verlag Winter, Heidelberg.

stein herstellen kann. Er veröffentlichte seine Entdeckung in einer Schrift, die er *Phosphorus hermeticus sive Magnes luminaris* betitelte. In hochtönenden Worten preist er seine Entdeckung. Es ist jenes himmlische Feuer, schreibt er, das Prometheus auf Rat der Minerva heimlich aus dem Himmel gestohlen hat; bei seinen Ausführungen kommt er sogar auf die Natur des Mondlichtes zu sprechen, indem er denselben zu einem riesigen Phosphor macht, der das Sonnenlicht tagsüber anzieht und in der Nacht wieder ausstrahlt. Dieser phantasiereichen Publikation folgten im Laufe des 17. Jahrhunderts zahlreiche Arbeiten, so unter anderen von Mentzelius, Georg Kaspar Kirchmaier, Marsigli, Hoffmann, du Fays und Lemery. Lemery war der erste, welcher den Einfluß geringer Beimengungen andeutete. Ich möchte hiermit nur noch die Arbeiten von Marggraf, Spielmann und Canton erwähnen, welch letzterer zur Herstellung der Luminophore die bekannten Austernschalen benutzte. Selbst Galvani, der bekanntlich auch zu Bologna geboren ward, beschäftigte sich in seiner Schrift „*Sopra la pietra Bolognese*" mit diesem Thema. Auf spätere Publikationen von Placidus Heinrich, Osann, Seelhorst, Walch und endlich Forster sei hiermit ebenfalls nur verwiesen.

Verhältnismäßig spät begann die wissenschaftliche physikalische Forschung, sie setzte mit Becquerel ein, der sich eingehendst mit der Phosphoreszenz beschäftigte. Dieses war um die Mitte des vorigen Jahrhunderts. Einige Jahre später erregte dann eine in den Handel gebrachte Leuchtmasse wegen ihrer bedeutend besseren Leuchtkraft Aufsehen, nämlich die sogenannte Balmain'sche Masse. Balmain soll englischer Ingenieur gewesen sein. Er hielt die Zusammensetzung geheim, der Chemiker Verneuil erkannte aber, daß deren schön violette Phosphoreszenz durch kleine Mengen Wismut hervorgerufen wurde.

Lemery war also der erste, welcher, wie schon erwähnt, den günstigen Einfluß geringer Mengen von anderen Metallen auf die Phosphore andeutete, Balmain erkannte das Wismut als wirksamen Zusatz und beutete diese Beobachtung kaufmännisch aus, Verneuil wies den Wismutgehalt der Balmain'schen Massen nach und endlich Forscher, wie Boisbaudran, Klatt und Lenard studierten systematisch den entscheidenden Einfluß geringer Beimengungen.

Mit letztgenannten Forschern wird die letzte und bedeutungsvollste Epoche in der Geschichte der Phosphore eingeleitet. Durch genaueste Analysen mit Hilfe des Spektralapparates und einer

Reihe von synthetischen Versuchen stellten sie als Endresultat ihrer Arbeiten folgende Grundsätze auf:

1. Die stark leuchtenden Kalkphosphore sind Gemenge aus drei wesentlichen Bestandteilen, bestehend

a) aus einem Erdalkalisulfid,

b) aus einem wirksamen Metall,

c) aus einem farblosen Salze (Flußmittel).

Von den wirksamen Metallen seien insbesondere Wismutsalze, Mangan, Rubidium, Thallium, Thor- und Uransalze erwähnt, von den Flußmitteln Lithiumsalze, Natrium- und Kaliumsalze. Nach Waentig[1]) soll Platin in sehr geringer Konzentration eine Rosafärbung hervorrufen.

Man pflegt in der modernen Chemie die Leuchtmassen als feste Lösungen aufzufassen, und zwar ist das Lösungsmittel am zweckmäßigsten ein Gemisch von Erdalkalisulfid und etwas Sulfat, der gelöste Körper ein Schwermetallsulfid. Die Lumineszenz wird nun sowohl von dem Lösungsmittel als auch von dem gelösten Stoffe beeinflußt. Sie steigt mit der Menge des gelösten Schwermetalls und des Erdalkalisulfides, also wenn man zu der Leuchtmasse ein Schmelzmittel hinzusetzt, das die Lösung des Schwermetalls erleichtert und sein Auskrystallisieren beim Erkalten verhindert. Dieses Auskrystallisieren wird auch durch rasches Abkühlen hintangehalten. Aus dem Vorhergehenden ergibt sich, daß die besten Leuchtsteine solche sind, welche eine möglichst übersättigte Lösung eines Schwermetallsulfides darstellen. Da die Löslichkeit eines Schwermetalles in Alkali mit steigender Temperatur auch zunimmt, so wird man bei höherer Temperatur bessere Resultate erzielen und erzielt sie auch, jedoch darf man nicht zu hoch gehen mit der Temperatur, weil sonst das Schwermetall wieder verdampft, wenigstens zum Teil, und außerdem ein zu großer Teil des Erdalkalisulfates zu Sulfat wird.

Nun zur Darstellung:

Der erste Darsteller benutzte bekanntlich Baryumsulfat und Kohle. Diese Vorschrift hat nur mehr historisches Interesse. Forster will auf diese Weise einen prachtvollen Leuchtstein von gesättigter orangeroter Farbe erhalten haben. Aber dieser Erfolg war ohne Zweifel nur ein zufälliger und war auf geringe Schwermetallbeimengungen des Baryumsulfates zurückzuführen. Wenn man dagegen von Baryumkarbonat ausgeht und dieses mit

---

[1]) Zum Chemismus phosphoreszierender Erdalkalisulfide. Inaugural-Dissertation, Leipzig.

Lithiumkarbonat, Natriumkarbonat und Rubidiumkarbonat[1]) mischt, so erhält man einen schönen tief orangeroten Leuchtstein, der verhältnismäßig langsam abklingt.

Folgende Vorschrift ist zu empfehlen:

Baryumkarbonat	40 g
Schwefel	6 g
Lithiumkarbonat	1 g
Natriumkarbonat	0,02 g
Rubidiumkarbonat	0,47 g[2])

Diese Vorschrift führt zu dem schönsten Rot, was bis jetzt existiert.

Gelbleuchtende Massen erhält man mit Strontiumkarbonat. Nach den Versuchen von Rodriguez Mourelo[3]) gibt folgende Mischung eine hervorragende Leuchtmasse.

Strontiumkarbonat	100 g
Schwefel	30 g
Mangansulfat	0,2 g
Natriumchlorid	0,5 g
Entwässerte Soda	2 g

Auch zur Herstellung von grüngelbleuchtenden Massen eignet sich Strontiumkarbonat.

Becquerel empfiehlt folgende Mischung:

Strontiumkarbonat	40 g
Schwefel	6 g
Lithiumkarbonat	1 g

Vanino und Zumbusch nachstehende:

Strontiumkarbonat	40 g
Schwefel	6 g
Lithiumkarbonat	1 g
Thornitratlösung (0,5 : 100 Wasser)	2 ccm

Geht man von Strontiumthiosulfat aus und arbeitet nach folgender Vorschrift:

Strontiumthiosulfat	60 g
Wismutnitrat (0,5 : 100 Alkohol)	12 ccm
Urannitrat (0,5 : 100 Alkohol)	6 ccm

[1]) Ueber Leuchtsteinkompositionen, siehe: Ueber die Bologneser Leuchtsteine von L. Vanino und E. Zumbusch. Journal für praktische Chemie 1909, B. 80, S. 85.

[2]) Journ. f. prakt. Chem. 1909, Bd. 80, S. 86.

[3]) Monit. scientiv. 1900, S. 123.

so erhält man eine smaragdgrün leuchtende Masse von seltener Schönheit.

Als Handelsartikel spielten bis jetzt nur die violett leuchtenden Luminophore eine gewisse Rolle, da die übrigen zu rasch auslöschen. Früher benutzte man zur Darstellung derselben vorzugsweise die zurzeit von Canton empfohlenen Austernschalen, daher der Name Canton'scher Phosphor. Jetzt geht man von Calciumoxyd aus und mischt mit Schwefel, Flußmitteln und Spuren von Wismut- und Thalliumsalzen. Folgende Vorschrift gibt einen guten Leuchtstein:

Calciumoxyd	40 g
Schwefel	6 g
Lithiumkarbonat	2 g
Stärke	2 g
Kaliumsulfat	1 g
Natriumsulfat	1 g
Wismutnitrat	2 ccm
(0,5: 100 Alkohol)	
Thalliumnitrat	2 ccm
(0,5: 100 Alkohol)	

Alle diese Mischungen müssen einer Temperatur von etwa 1200° ¾ Stunden lang ausgesetzt werden. Im Laufe der Zeit hat sich nun gezeigt, daß insbesondere Mischungen von Calcium und Strontiumverbindungen[1]), gemischt mit Schwefel, Lithiumkarbonat und geringer Menge von Rubidium oder Thalliumsalzen blauleuchtende Steine liefern, die sich durch außerordentlich langsames Abklingen auszeichnen. Eine solche Komposition enthält z. B. Calciumoxyd bezw. Calciumhydroxyd und Strontiumkarbonat als Grundsubstanz.

Vorschrift.

Calciumhydroxyd	10 g
Strontiumkarbonat	10 g
Schwefel	3 g
Kaliumsulfat	0,5 g
Natriumsulfat	0,5 g
Lithiumkarbonat	1 g
Stärke	1 g
Wismutnitrat	1 ccm
(0,5: 100)	
Rubidiumnitrat	1 ccm
(0,5: 100)	

[1]) Journ. f. prakt. Chem. Neue Folge, Bd. 82, S. 193 (1910), Leipzig.

Was die Anregung der Luminophore betrifft, so geschieht diese am besten und bequemsten durch strahlendes Sonnenlicht, als künstliche Lichtquelle empfiehlt sich Magnesiumlicht und am besten das Quecksilberlicht. Wie ich nun im Verein mit Zumbusch fand, zeigt sich die Lumineszenz besonders schön bei Anwendung von flüssigen Agentien. Man kann durch heißes Wasser, durch kalte konzentrierte Schwefelsäure einen Leuchteffekt erzielen, der sogar den Leuchteffekt mit der Quecksilberlampe übertrifft. Versetzt man z. B. einen Kalkphosphor mit kalter Schwefelsäure, so tritt sofort ein blaues Aufleuchten auf, mit heißer Schwefelsäure erstrahlt derselbe in einem azurblauen Lichte, das Strontiumpräparat sendet ein prachtvolles smaragdgrünes Licht aus, und die Baryumpräparate leuchten hellorangegelb.

Was endlich die Verwendung der Luminophore betrifft, so ist diese sehr alt. Schon Kopp erwähnt in seiner Geschichte der Chemie, daß der Mathematiker Maginus durch Verwendung vieler zubereiteter Leuchtsteine wesentlich zu ihrer Bekanntwerdung beitrug, und Peter Potier erzählt uns in seiner Pharmakopoea spagyrica[1]), daß sich mit dieser Masse und Teer Tiere formen lassen, die im Dunkeln leuchten. Ob aber dabei diese Kunstprodukte Handelsartikel wurden, ist aus seiner Arbeit nicht zu ermitteln. Mit der Verbesserung der Leuchtsteine stiegen selbstverständlich auch die Verwendungsarten derselben. Als insbesondere Balmain seine leuchtende Farbe in den Handel brachte, war man bemüht, die Phosphore praktisch zu verwerten, und zwar zur Herstellung von leuchtenden Zifferblättern, Wegweisern, Namenszügen, Nachttischplatten, Kompassen, Rettungsgürteln, Silhouetten und Gipsfiguren, Taucheranzügen und Schlagbarrieren, ja sogar zur Erleuchtung von Tunnels, für welche es genügen soll, wenn man Decken und Seitenteile der Waggons bestreicht, hat man die Luminophore empfohlen. In neuerer Zeit bemächtigen sich die Wagenfabriken dieser Leuchtfarben insbesondere auch für Reklamewagen, wie im „Zentralblatt für Wagenbau usw." 1908, S. 181, näher ausgeführt ist. Auch Lampen konstruierte man und zur Herstellung nachtleuchtender Glasbirnen wurden die Luminophore ebenfalls verwendet. Dieses Vorgehen bietet insofern Vorteile als beim plötz-

[1]) Nach Kopp's Geschichte der Chemie soll diese 1622 erschienen sein und Vinzentius Casciarolus die Luminophore 1602 entdeckt haben. Peter Potier gibt jedoch in seiner Pharmakopoea, wie ich mich selbst überzeugte, keine Jahreszahl an, sondern schreibt nur a paucis annis, und seine Arbeit erschien nicht 1622 sondern 1624.

lichen Versagen der elektrischen Lampen ein Nachleuchten hervorgerufen wird, wodurch Birne und nahestehende Personen erkenntlich sind. In der Waffentechnik wurde ihre Anwendung insofern versucht, daß man Visier und Korn damit bestrich. In der Dunkelheit ist es bekanntlich schwer diese Richtmittel zu finden. Dem Jäger auf dem Anstand spät abends oder früh morgens, ebenso dem Infanteristen und Artilleristen im Nachtgefecht, ist ein selbstleuchtendes Visier bezw. Korn von Vorteil.

Zum Anlocken der Moskitos sind die Leuchtmassen auch schon in Anwendung gekommen. Originell ist auch die Anwendung in der Photographie. Zu diesem Zwecke imprägniert man Platten und Papiere, indem man 10 g reine gute Gelatine in 50 ccm heißem Wasser löst und dann mit 30 g feinst gepulverte Leuchtfarbe, sowie 1 ccm Glyzerin vermischt. Die Mischung wird warm aufgetragen und nach dem Trocknen ist die Platte gebrauchsfähig. Setzt man eine derartige nicht belichtete Platte unter einem Diapositiv dem Tageslicht aus, so erhält man beim Herausnehmen in einem dunklen Raum ein Bild. Auch kann man mittels eines solchen leuchtenden Bildes Duplikatnegative oder Positive herstellen.

A. Parzer-Mühlbacher macht darüber in seinem den Amateurphotographen und Fachleuten warm zu empfehlenden Photographischen Unterhaltungsbuche verschiedene Angaben, worauf ich besonders aufmerksam machen möchte. So gibt er unter anderen folgendes Verfahren zur Herstellung leuchtender Photographien an: „Man macht unaufgezogene Photographien mit frischem Rizinusöl durchsichtig und bestreut die Rückseite nach Abreiben des Oelüberschusses mit Leuchtpulver. Nach dem Trocknen wird das Bild kopiert und unterscheidet sich, bei Tag betrachtet, von keiner gewöhnlichen Photographie. Wird ein solches Positiv aber mehrere Stunden dem Sonnenlicht ausgesetzt und dann im Dunkeln betrachtet, so leuchten die Lichter des Bildes nach Maßgabe der Dichte des Silberniederschlages. An Stelle von Rizinusöl wird sich auch Petroleum verwenden lassen.

Aus diesen Beispielen ist ersichtlich, daß die Anwendung der Luminophore eine mannigfache ist und ohne Zweifel wird mit der fortschreitenden Verbesserung derselben auch die praktische Verwendung immer mehr Verbreitung finden.

Mitteilungen aus dem pharmazeutisch-toxikologischen Institut der Reichs-Universität Leiden.

Von L. van Itallie.

(Eingegangen den 22. X. 1910.)

In einer früheren Mitteilung (diese Zeitschrift, Bd. 246 (1908), S. 595) habe ich die Veröffentlichung von einer größeren Zahl Untersuchungen über die Ausscheidung von Arzneimitteln durch die Milch in Aussicht gestellt. Die inzwischen erhaltenen Ergebnisse sind in der hier folgenden Arbeit zusammengestellt.

9. Uebergang von Arzneimitteln in die Milch.

(Referat aus der gleichnamigen Inaugural-Dissertation, Leiden 1910.)

Von Dr. H. B. Koldewijn.

Schon in den frühesten Zeiten war die Meinung verbreitet, daß mehrere Stoffe, welche Menschen oder Tiere zu sich nehmen, in der Milch zurückgefunden werden. Später ist diese Meinung in der Tat durch Untersuchungen bestätigt worden. Schneidemühl[1]) schreibt: „Durch zahlreiche Versuche und Beobachtungen ist seit langer Zeit festgestellt, daß fast alle Stoffe, welche ins Blut aufgenommen werden können, sowohl durch den Harn, als auch durch die Milch in zersetztem oder unzersetztem Zustande wieder ausgeschieden werden können."

Auf Grund dieser Beobachtungen finden wir in dem preußischen Runderlaß vom 29. Mai 1900 unter den Grundsätzen für die Regelung des Verkehrs mit Kuhmilch folgenden Artikel: „Vom Verkehr auszuschließen ist: c) Milch von Kühen, die mit giftigen Arzneimitteln, welche in die Milch übergehen (Arsen, Brechweinstein, Nießwurz, Opium, Eserin, Pilocarpin und andere Alkaloide) behandelt werden."

Auch in den Polizeiverordnungen mehrerer deutscher Städte[2]) finden sich dieselben oder ähnliche Sätze.

---

[1]) Die animalischen Nahrungsmittel 1903.

[2]) Berlin, Braunschweig, Bremerhaven, Darmstadt, Hamburg, Heidelberg, München.

In dem niederländischen Codex alimentarius[1]) heißt es: „Melk kan in ondeugdelijken toestand geraken e) door aanwezigheid van aan melk vreemde stoffen, bijv. bestanddeelen, afkomstig uit voederstoffen, geneesmiddelen."

Es fragt sich nun, ob die Aeußerung, daß nach Gebrauch giftiger Stoffe, dieselbe in der Milch zurückgefunden werden, wirklich auf triftigen Gründen beruht.

Thiemich[2]) gibt an, daß von dreißig Arzneimitteln, deren Uebergang in die Milch der Frau untersucht worden ist, es nur drei gibt, nämlich Salicylsäure, Jod und Quecksilber (in Suppositorien), von welchen mit Sicherheit erwiesen ist, daß sie in die Milch übergehen.

Bucura[3]) konnte von vierzig Arzneimitteln nur fünf in der Frauenmilch nachweisen, nämlich Aspirin, Jod, Calomel, Arsen und Brom.

Auch Porcher[4]) macht die Bemerkung, daß die Quantität des in die Milch übergehenden Arzneimittels sehr gering war, so daß von der Milch der mit Arzneimitteln behandelten Frauen oder Tiere kein bedeutender Nutzen oder Schaden zu erwarten ist.

Untersuchungen von van Itallie[5]), Bloemendal[6]) und Frau Dr. Reyst-Scheffer[7]) führen zu demselben Resultat.

In der Literatur über die Frage nach dem Uebergang von Arzneimitteln in die Milch ist manchmal dadurch Verwirrung entstanden, daß man keinen Unterschied machte zwischen den Resultaten von Versuchen bei Frauen und den bei Tieren. Die Ausscheidung verschiedener Stoffe findet ferner nicht in gleicher Weise bei den verschiedenen Tierarten statt. Die früheren Untersuchungen widersprechen einander unaufhörlich und sind deshalb unzuverlässig.

Die hier folgenden Untersuchungen sollen die verschiedenen Widersprüche einigermaßen aufklären. Dabei sind die neueren Untersuchungsmethoden in Anwendung gebracht worden.

Als Versuchstiere sind Kühe und eine Ziege gebraucht worden.

---

[1]) Codex alimentarius No. 1. Melk. 1907.
[2]) Monatsschr. f. Geburtshilfe u. Gynäkol., Bd. 10 (1899).
[3]) Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap. 1909.
[4]) L'hygiène de la Viande et du Lait. 1909.
[5]) Pharm. Weekbl. 1904.
[6]) Arsenicum in het dierlijk organisme. Diss. Leiden 1908.
[7]) Arch. d. Pharm., Bd. 246 (1908).

Quecksilber.

Mehrere Untersuchungen[1]) sind angestellt worden in betreff der Frage, in welchem Maße Quecksilber in der Milch nachzuweisen sei nach auswendiger Behandlung mit Salbe oder nach inwendiger Darreichung, meistens in Form von Calomel.

Die erhaltenen Resultate sind sehr verschieden.

Die in den letzten Jahren beschriebenen Methoden[2]) zum Nachweis kleiner Quantitäten von Quecksilber stimmen ziemlich miteinander überein. Eine Ausnahme macht die Methode von Ludwig, welche sich dadurch unterscheidet, daß das Quecksilber mit größerer Sorgfalt gesammelt wird.

Die von mir angewandte Methode war folgende:

In einem Kolben mit Rückflußkühler wurde die Milch mit $^1/_5$ ihres Volumens starker Salzsäure (25%) versetzt und unter Erhitzung mittels Kaliumchlorats zerstört, bis eine fast klare Flüssigkeit erhalten worden war. Die Flüssigkeit wurde noch warm filtriert. In das Filtrat wurde ein Röllchen dünnes Messingdrahtnetz gebracht, welches vorher ausgeglüht und mittels Methylalkohols von Oxyd befreit worden war. (Die erhaltene Flüssigkeit wurde nicht vorher eingedampft, weil dabei Spuren Quecksilber verloren gehen.)

Mit dem Messingröllchen wurde die Lösung erst einige Stunden auf dem Wasserbade erwärmt und alsdann noch wenigstens 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf wurde das Drahtnetz mit verdünnter Lauge, Wasser, Alkohol und Aether gereinigt und im Exsikkator über Schwefelsäure getrocknet. Schließlich wurde es in ein an einem Ende kapillar ausgezogenes Verbrennungsrohr gebracht, welches etwa 25 cm lang und 7,5 mm weit war. Das Lumen der Kapillare war etwa 1 mm. Vor die verengte Stelle des Röhrchens wurde ein Asbestpfropfen gebracht, davor eine kleine Schicht Kalk, dann wieder ein Asbestpfropfen, dann ein etwa 2 cm langes Röllchen aus oxydiertem Kupferdrahtnetz, und endlich das amalgamierte Messingdrahtnetz. Das Erhitzen beginnt bei der Kalkschicht und

---

[1]) Chevallier et Henry: Mémoire sur le lait. Paris 1839. — Schauenstein und Spaeth: Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. II (1858). — Kahler: Vierteljahresschr. f. d. prakt. Heilk., Bd. III (1875). — Klink: Vierteljahresschr. f. Dermat. u. Syphilis, III. Jahrg. (1876). — Hamburger: Prager Med. Wochenschr., II. Jahrg. (1877). — Bucura: l. c. — Bouley: Schmidt's Jahrb. d. Medizin, Bd. 106 (1860). — Lewald: Habilitationsschrift, Breslau 1857.

[2]) Zeitschr. f. anal. Chem. 41, 43, 44.

[3]) Zeitschr. f. anal. Chem. 17 (1878) und 20 (1881).

schreitet von hier langsam nach dem amalgamierten Messingdrahtnetz fort, während ein Luftstrom die Röhre durchstreicht.

Wie auch Ludwig angibt, entstand auch hier immer ein Anflug von Wasser in der Kapillare. Dieser Anflug war aber unbedeutend, kondensierte sich in einem anderen Teil des Rohres und war schon verschwunden, bevor sich das Quecksilber noch ganz abgesetzt hatte.

Die Quecksilbertröpfchen wurden dann in der Kapillare mit der Lupe aufgesucht und alsdann über einem Mikrobrenner mit einem Splitter Jod sanft erwärmt. Nach Verlauf einiger Zeit war das Jod verflüchtigt und zeigte sich deutlich die rote Farbe des Quecksilberjodids. Nach dieser Methode konnte noch 0,025 mg Quecksilberchlorid in 250 ccm Milch oder Harn nachgewiesen werden.

Eine Kuh bekam nun während 14 aufeinanderfolgenden Tagen (6. bis 19. März) täglich 1 g Calomel. Während der letzten 6 Tage wurde sie außerdem noch mit Quecksilbersalbe eingerieben. Im ganzen wurden 200 g Salbe gebraucht. Vergiftungserscheinungen traten nicht ein.

In dem Harn vom 17. und 19. März wurde nur eine Spur Quecksilber nachgewiesen.

Das Resultat der Untersuchung der Milch war das folgende:

Datum:	Milchmenge:	Resultat:
19. März	500 ccm	negativ
18. „	750 „	„
9. „	750 „	„
9. „	124 „	„

Hieraus schließe ich, daß bei Kühen nach interner Darreichung von Calomel und auswendiger Behandlung mit Unguentum Hydrargyri kein Quecksilber in die Milch übergeht.

Blei.

Ueber den Uebergang von Blei in die Milch berichtet Lewald[1]), daß Blei nachgewiesen werden konnte in der Milch einer Ziege, 18—24 Stunden nach Darreichung von 0,16 g Bleiacetat.

Taylor[2]) und Stumpf[3]) konnten ebenfalls den Uebergang von Spuren Blei in die Milch feststellen. Baum und

[1]) l. c.

[2]) Stumpf: Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 30 (1882).

[3]) l. c.

Seeliger[1]) beschreiben sehr ausführlich ihre Untersuchungen über den Uebergang von Blei bei Kühen und bei einer Ziege. Sie fanden, daß Blei bei der Ziege schneller in die Milch übergeht als bei der Kuh.

Bei meiner Untersuchung habe ich die folgende Methode angewandt:

Die Milch wurde in einer Porzellanschale auf dem Drahtnetz eingedampft, verbrannt und geglüht. Die Kohle wurde mit verdünnter Salpetersäure ausgezogen, getrocknet und verascht. Die Asche wurde wieder mit verdünnter Salpetersäure aufgenommen. Die vereinigten Lösungen wurden dann eingedampft und der Rest in 20 ccm Wasser gelöst. Nach Zusatz von Natriumacetat und einer Spur Kupfersulfat wurde die Lösung mit Schwefelwasserstoff versetzt und das Kölbchen gut verschlossen 24 Stunden stehen gelassen. Dann wurde filtriert. Die Sulfide wurden zuerst mit sehr verdünnter, Schwefelwasserstoff haltender, Salzsäure gewaschen, um die Phosphate zu lösen, und weiter mit verdünntem Schwefelwasserstoffwasser. Hierauf wurden die Sulfide in warmer, verdünnter Salpetersäure gelöst und die Lösung eingedampft. Das Blei wurde dann mikrochemisch in Form des Tripelnitrits, nach Schoorl[2]), erkannt.

Das benutzte Kupfersulfat war vorher mit Eisenchlorid und Ammoniak nach Schoorl gereinigt worden. Auf diese Weise konnte 0,01 mg Bleiacetat in 100 ccm Milch noch mit Sicherheit nachgewiesen werden. In der Kontrollmilch konnte keine Spur Blei nachgewiesen werden.

Eine Kuh bekam nun während 10 aufeinanderfolgenden Tagen (6. bis 15. März) täglich 2,5 g Bleiacetat. Die Milch wurde untersucht mit folgendem Ergebnisse:

Datum:	Milchmenge:	Resultat:
15. März	30 ccm	negativ
13. „	125 „	„
12. „	325 „	„

Auch in 100 ccm Harn vom 9. März konnte keine Spur Blei nachgewiesen werden.

Dieses Ergebnis stimmte nicht mit den früheren Untersuchungen. Vielleicht, daß das Resultat nach längerer Darreichung

[1]) Arch. f. wissenschaft. u. prakt. Tierheilk., Bd. 21 (1895).
[2]) Mikrochemische Analyse. Chem. Weekbl. 1907/08.

anders gewesen wäre. Das Blei wird ja erst nach längerer Zeit in den verschiedenen Organen abgeschieden.

Darum wurden die Versuche wiederholt mit einer gesunden Ziege.

Dieselbe bekam vom 2. November bis 7. Dezember Bleiacetat in steigender Dosis von 100—1000 mg täglich. Vergiftungssymptome waren nicht zu konstatieren, ungeachtet dieser großen Gabe an Bleiacetat.

Die Milch dieser Ziege wurde mit folgendem Ergebnisse untersucht:

Datum:	Milchmenge:	Resultat:
4. November	100 ccm	I. negativ II. „
19. „	100 „	I. „ II. „
2. Dezember	100 „	I. positiv II. zweifelhaft
3. „	100 „	I. positiv II. zweifelhaft
7. „	100 „	I. positiv II. „

Vom Harne konnten nur kleine Mengen gesammelt werden. Die Untersuchung gab das folgende Resultat:

Datum:	Harnmenge:	Resultat:
22. November	10 ccm	zweifelhaft
22. „	20 „	positiv
8. Dezember	20 „	„

Wo in der Milch oder im Harne eine positive Reaktion erhalten wurde, war dieselbe doch äußerst schwach.

Im Zusammenhang mit anderen Untersuchungen schließe ich daher, daß Blei in die Milch von Kühen und Ziegen übergeht, aber in äußerst kleiner Menge und erst nach längerer Darreichung relativ großer Dosen.

Antimon.

B a u m[1]) gab einem Schafe und einer Ziege Brechweinstein und fütterte junge Hunde mit der Milch dieser Tiere. In keinem

[1]) Monatshefte f. prakt. Tierheilk., Bd. III (1892).

Falle trat Vergiftung ein. Hieraus schließt er, daß Milch von Kühen, welchen Brechweinstein dargereicht worden war, unschädlich ist.

Zur Prüfung auf Antimon ist bei den folgenden Versuchen der von Bloemendal[1]) beschriebene Apparat benutzt, welcher dem von Sanger und Gibson[2]) vorzuziehen ist, weil hier Gebrauch gemacht wird von elektrolytischer Wasserstoffentwickelung.

Die Kapillare, in welcher die Spiegelbildung stattfand, wurde, wie beim Apparat von Sanger und Gibson, umgeben von einem 5 cm langen, kupfernen Röhrchen, und wurde erhitzt durch einen Bunsen'schen Brenner. Beim Gebrauche von Schwefelsäure, welche aus SO_3 bereitet worden war, entstand beim Blanko-Versuch gar kein Spiegel.

Mehrere Zerstörungsmethoden, die bei der Prüfung auf Arsen angewandt worden waren, sind versucht worden. Weder die Methode von Thorpe[3]), noch die von Paucke[4]) oder Berntrop[5]) erwiesen sich als geeignet zum Nachweise kleiner Mengen von Antimon, als die beste Zerstörungsmethode erwies sich die nach Kerbosch[6]). Diese Methode gab vollständige Zerstörung, indem kein Verlust an Antimon stattfand.

Auf diese Weise konnten 0,05 mg Brechweinstein in 500 ccm Milch erkannt werden.

Der mikrochemische Nachweis von Antimon geschah so, daß der erhaltene Spiegel in Natriumantimoniat umgesetzt wurde, weil die Reaktion mit Cäsiumchlorid und Kaliumjodid zu Verwechselungen mit Arsen Veranlassung gibt.

Nun wurde die Milch untersucht von einer Kuh, welche täglich (vom 6. bis 21. Juli) 5 g Brechweinstein bekam. Vergiftungserscheinungen traten hierbei nicht auf.

Die Milchprüfung hatte folgendes Ergebnis:

Datum:	Milchmenge:	Resultat:
21. Juli	500 ccm	negativ
18. „	250 „	„
15. „	500 „	„

[1]) l. c.

[2]) Zeitschr. f. anorg. Chem., Bd. 55 (1907).

[3]) Ber. d. intern. Anal. Kommission an den VI. intern. Kongreß für angewandte Chemie in Rom 1906.

[4]) Beiträge zum Nachweis von Arsen, Inaug.-Dissert., Leipzig 1908.

[5]) Zeitschr. f. anal. Chem. 41 (1902).

[6]) Arch. d. Pharm., Bd. 246 (1908).

In 65 ccm Harn vom 13. Juli konnte ebenfalls kein Antimon erkannt werden.

Antimon geht deshalb nicht in Kuhmilch über.

Zink.

Nach Raoult und Breton[1]), sowie ebenfalls nach Lechartier und Bellamy[2]) kommt Zink in kleinen Mengen in menschlichen und tierischen Körpern vor.

Chevallier und Henry[3]) erwähnen, daß Zink nach Gebrauch von Zinkoxyd in Form von Hydrat in die Milch übergeht. Ebenso findet Lewald[4]) Zink in der Milch nach Gaben von 1 g schon nach 4—18 Stunden.

Zu der Zerstörung der organischen Stoffe ist wieder die Methode von Kerbosch[5]) benutzt worden.

Nach Zerstörung der organischen Substanz wurde die Schwefelsäure abgeraucht und der Rückstand in Wasser gelöst, Natriumacetat zugesetzt und die Flüssigkeit filtriert. Das Filtrat wurde alsdann bis auf einen kleinen Rest konzentriert, eine Spur Kupfersulfat zugesetzt und hierauf die Lösung mit Schwefelwasserstoff versetzt. Das Kölbchen blieb verschlossen mindestens 12 Stunden stehen. Der mit Schwefelwasserstoffwasser ausgewaschene Niederschlag wurde mit verdünnter Salzsäure übergossen, das Filtrat zur Trockne verdampft und in einem einzigen Tropfen verdünnter Schwefelsäure gelöst. Hierin wurde das Zink mikrochemisch mit Natriumbikarbonat erkannt.

Auf diese Weise konnten 0,02 mg Zinkkarbonat (57,3% Zn) in 250 ccm Milch nachgewiesen werden.

Nun wurde die Milch und der Harn untersucht von einer Kuh, welche vom 28. Mai bis 13. Juni täglich 5 g Zinkoxyd bekam.

Das Resultat der Untersuchung des Harnes war:

Datum:	Harnmenge:	Resultat:
29. Mai	130 ccm	negativ
6. Juni	250 „	„

Die Untersuchung der Milch ergab:

---

[1]) Compt. rendus 85.
[2]) Compt. rendus 84.
[3]) l. c.
[4]) l. c.
[5]) l. c.

Datum:	Milchmenge:	Resultat:
11. Juni	900 ccm	negativ
13. „	500 „	„
13. „	400 „	„

Wismut.

Die ersten Untersucher, die Wismut in der Milch nachwiesen nach Darreichung von Magisterium Bismuthi, waren Chevallier und Henry[1]). Später kam Lewald[2]) zu dem Resultat, daß nach Gaben von 0,915 g Magisterium Bismuthi Wismut schon nach 36 Stunden in der Milch nachgewiesen werden konnte.

Bucura[3]) gab einer Frau während zwei aufeinanderfolgenden Tagen 0,3 g Magist. Bism. In 100 g Milch der Frau wurde kein Wismut nachgewiesen.

Zur Prüfung auf Wismut wurde die Milch in einer Porzellanschale verascht, die Asche in ein wenig verdünnter Salpetersäure gelöst, die Lösung eingedampft und in wenig Wasser gelöst. Hierauf wurde Ammoniumacetat zugesetzt, bis eben noch kein Niederschlag entstand, und dann die Flüssigkeit mit Schwefelwasserstoff versetzt. Entstand nach längerer Zeit eine Braunfärbung, dann wurde noch ein wenig Ammoniumacetat zugesetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und ausgewaschen mit Salzsäure enthaltendem Schwefelwasserstoffwasser. Der Rest wurde in warmer Salpetersäure gelöst, die Lösung eingedampft und mikrochemisch mit Kaliumbioxalat auf Wismut geprüft. Auf diese Weise konnten noch 0,015 mg Wismut in 100 ccm Milch nachgewiesen werden.

Für meine Untersuchungen bekam eine Kuh vom 6. bis 21. Juli täglich 10 g Magist. Bism.

Die Untersuchung der Milch gab folgendes Resultat:

Datum:	Milchmenge:	Resultat
21. Juli	100 ccm	negativ
21. „	100 „	„
21. „	100 „	„
15. „	100 „	„

Wismut geht also bei Kühen nach Darreichung von Magist. Bism. nicht in die Milch über.

---

[1]) l. c.
[2]) l. c.
[3]) l. c.

Lithium.

Gérard und Meurin[1]) bewiesen durch ihre Untersuchungen, daß Lithium sehr verbreitet ist im Pflanzen- und Tierreich.

Hermann[2]) fand Lithium als einen regelmäßig vorkommenden Bestandteil menschlicher Organe.

Kirchhoff und Bunsen[3]) schreiben: „Sowie in der Asche der Feldfrüchte, welche in die Rheinebene bei Waghäusel, Deidesheim und Heidelberg auf nicht granatischem Boden gezogen werden, fehlt das Lithium ebensowenig in der Milch der Tiere, welche mit jenen Feldfrüchten genährt werden."

Bucura[4]) untersuchte die Milch einer Frau, welche während fünf aufeinanderfolgenden Tagen 6 Tabletten zu 0,15 g Lithiumkarbonat eingenommen hatte, und konnte in 100 g Milch, die während der letzten Tage der Einnahme und der zwei darauf folgenden Tage entnommen worden war, kein Lithium nachweisen. Weder die Methode, welche Bucura anwendete, noch die Methode von Gérard und Meurin oder von Hermann schien mir jedoch geeignet, um Lithium nachzuweisen, weil dabei leicht Lithium occludiert werden kann. Für die Prüfung auf Lithium habe ich folgende Methode angewandt:

Die Milch wurde in der Porzellanschale verbrannt, geglüht und verascht. Die Asche wurde in Salzsäure gelöst, die Lösung fast zur Trockne verdampft und mit reinem Weingeist von 90%[5]) gemischt. Hierauf wurde der Alkohol verdampft und der Rückstand auf Lithium nach der Methode von Nasini[6]) und Anderlini geprüft.

Die sogenannte Li-Limitelösung war nicht sehr genau zu bestimmen, weil bei sehr starker Verdünnung die Intensität der Li_α-Linie nicht regelmäßig abnahm.

Die Konzentration der Li-Limitelösung war ungefähr 1 : 1 200 000 Lithiumkarbonat.

Das Lithium war deshalb nicht ganz genau quantitativ zu bestimmen.

Für meine Untersuchungen bekam eine Kuh vom 28. Mai bis 13. Juni täglich 5 g Lithium carbonicum. Der Harn vom

---

[1]) Bulletin Soc. Chim. 1908.
[2]) Arch. f. d. gesamte Physiol. von Pflüger, Bd. 109
[3]) Pogg. Ann. 110.
[4]) l. c.
[5]) Fresenius: Anl. zur qual. chem. Anal.
[6]) Gazetta chimica Italiana, Bd. 30 (1900).

29. Mai gab schon eine starke Lithiumreaktion; auch die Milch vom 29. Mai gab als solche eine deutliche Reaktion. In dieser Milch wurde ± 0,0001% Lithium gefunden. Die Milch vom 13. Juni enthielt eine gleiche Menge Lithium. Der Lithiumgehalt hatte deshalb nicht zugenommen.

Auch Kontrollmilch von verschiedenen Orten enthielt ± 0,0001% Lithium.

Lithium kommt daher konstant in der Milch vor.

Alkohol.

Lewald[1]) und Stumpf[2]) konnten den Uebergang von Alkohol in die Milch der Ziege nicht nachweisen. Klingemann[3]) und Rosemann[4]) konnten nur in vereinzelten Fällen bei der Ziege Alkohol in der Milch nachweisen, nämlich bei starker Intoxikation.

Teichert[5]) wies Alkohol nach in der Milch von Kühen und Schafen. Ebenso hatten früher Baer[6]), Bessey[7]), Demme[8]) und Weller[9]) die Meinung ausgesprochen, daß Alkohol in die Milch übergehen sollte.

Um Sicherheit zu erlangen, wiederholte ich die Untersuchungen von Klingemann[10]) mit dem Unterschied, daß sie ein wenig länger fortgesetzt worden sind.

Der Alkohol wurde nachgewiesen durch das spezifische Gewicht des Destillates und durch die Reaktion mit Bichromat und Schwefelsäure. Eine Ziege bekam Alkohol von 95% vom 8. bis 29. Oktober zweimal täglich in steigender Gabe von 25 bis 100 ccm.

Von der Milch wurde sogleich, nachdem sie erhalten war, die Hälfte abdestilliert; das Destillat wurde mit vielem Kaliumkarbonat versetzt, und hiervon wurden ± 20 ccm abdestilliert.

---

[1]) l. c.
[2]) l. c.
[3]) Arch. f. path. Anat. u. Physiol. von R. Virchow, Bd. 126 (1891).
[4]) Arch. f. d. gesamte Physiol. von Pflüger, Bd. 78 (1900).
[5]) Milchzeitung (1901).
[6]) c. f. Klingemann.
[7]) Ibid.
[8]) Ibid.
[9]) Vergl. Teichert.
[10]) l. c.

Die Untersuchungen bestätigen die Ergebnisse von Klingemann und Rosemann insofern, als bei Darreichung größerer Gaben von Alkohol, dieser vom Körper nicht bald völlig oxydiert werden kann, so daß Spuren desselben in der Milch wiedergefunden werden.

Morphin.

Nachdem schon früher Lewald[1]), Tornhild[2]), Evans[3]) und Fehling[4]) ihre verschiedenen Meinungen über die Frage hinsichtlich des Ueberganges von Morphin in die Milch gegeben hatten, beschrieben Fubini und Cantu[5]) ausführlich ihre chemische Untersuchung. Sie schlossen, daß wenigstens bei Ziegen Morphin in die Milch übergeht, nach Injektionen von 250—500 mg Morphinhydrochlorat täglich, während einiger Tage. Van Itallie[6]) ließ einer Kuh eine Injektion von 200 mg Morphinum hydrochloricum geben, doch konnte er in der Milch kein Alkaloid nachweisen. Hierauf gab er einer Kuh während vier aufeinanderfolgenden Tagen jedesmal 8 g Pulvis Opii. Auch in diesem Fall konnte kein Alkaloid nachgewiesen werden. Ebenso erzielte Bucura[7]) negative Resultate bei Frauen.

Bei meinen Experimenten wurde das Morphin abgeschieden nach der Methode Stas-Otto mit der Abänderung von Kippenberger[8]). Ich konnte alsdann durch die Reaktion von Marquis[9]) und die mikrochemische nach Behrens[10]) mit Sublimat und Bromkalium 0,5 mg Morphinhydrochlorid in 100 ccm Milch und 1 mg Morphinhydrochlorid in 250 ccm Harn mit Sicherheit nachweisen.

Nun wurde die Milch einer Kuh untersucht, welcher an zwölf aufeinanderfolgenden Tagen (vom 16. bis 27. November) 250 mg Morphinhydrochlorid eingegeben worden war. Vergiftungssymptome traten hierbei nicht auf. Die Ergebnisse der Untersuchung der Milch waren:

---

[1]) l. c.

[2]) Ref. in Oesterr. Jahrbüch. f. Pädiatrik., Bd. VII (1876).

[3]) British Medical Journal 1885, II.

[4]) Arch. f. Gynäkol. Bd. 27 (1885).

[5]) Moleschott's Untersuchungen zur Naturlehre, Bd. 14 (1892).

[6]) Pharm. Weekbl. 1904.

[7]) l. c.

[8]) Zeitschr. f. anal. Chem., Bd. 39.

[9]) Arb. des Pharm. Instituts zu Dorpat, XIV. (1895).

[10]) Anleitung zur mikrochemischen Analyse.

Datum:	Milchmenge:	Reaktion mit Marquis Reagens:
23. November	100 ccm	negativ
23. „	100 „	„
27. „	100 „	„
27. „	100 „	„

Die Harnuntersuchung gab ebenfalls ein negatives Resultat. Morphin geht daher nicht in die Kuhmilch über.

Chinin.

Oui[1]) sagt in seiner Arbeit über den Uebergang von Chininsulfat in die Milch folgendes: „Je crois donc pouvour conclure, que le sulfate de quinine bien que passant dans le lait ne s'y retrouve pas en quantité suffisante pour agir défavorablement sur la santé des nourrissons."

Runge[2]) behauptet, daß er niemals Chinin in der Muttermilch nachweisen konnte.

Bucura[3]) gab zwei Frauen 0,25—0,4 g Chinin zwei- bis dreimal täglich. In der Milch konnte kein Chinin nachgewiesen werden.

Die Milch wurde behandelt nach der Methode Stas-Otto. Das hierdurch abgeschiedene Alkaloid konnte nicht mehr mikrochemisch erkannt werden, wenn 0,5 mg Chininhydrobromid zu 100 ccm Milch hinzugefügt worden waren.

Darum wurde nur die Fluoreszenzreaktion zum Nachweis von Chinin angewandt. Hierfür hat Kerner[4]) eine Methode angegeben. Anstatt des Apparates von Kerner gebrauchte ich ein kleines Vakuumrohr nach Geißler, welches umgeben war von einem gläsernen Mantel, in welchen die Flüssigkeit gebracht werden konnte. In einer Lösung von Chininhydrobromid (1 : 800 000), zu welcher ein wenig Schwefelsäure hinzugefügt war, konnte im Dunkeln die Fluoreszenzreaktion noch beobachtet werden. Wurde zu 100 ccm Milch 0,1 mg Chininhydrobromid zugesetzt, so konnte 0,05 mg daraus zurückgefunden werden. Weniger als 0,1 mg in 100 ccm Milch konnte nicht nachgewiesen werden.

Ich untersuchte die Milch einer Kuh, welcher vom 16. bis 27. November 20 g Chininsulfat täglich eingegeben worden war.

---

[1]) Annales de Gyn. et d'Obstétrique, Tome 38 (1892).
[2]) Copper: Inaug.-Diss., Bern 1905.
[3]) l. c.
[4]) Arch. f. Physiol., Bd. 2.

Die Ergebnisse der Milchuntersuchung waren:

Datum:	Milchmenge:	Resultat:
26. November	100 ccm	± 0,1 mg
27. „	100 „	± 0,1 „

Chinin geht daher in sehr kleinen Mengen in Kuhmilch über.

In dem Harn vom 29. November wurde auf 100 ccm ± 0,5 mg Chinin gefunden.

Cytisin.

Nach Rosenthal[1]) hat man in Dalmatien, wo *Cytisus* Weldeni einheimisch ist, nicht selten wahrgenommen, daß nach Gebrauch von Milch von Ziegen, welche von dieser Pflanze gefressen hatten, heftige Kopfschmerzen erfolgten.

Weiter sind, soviel ich weiß, keine Untersuchungen angestellt worden über den Uebergang von Cytisin in die Milch.

Für den Nachweis von Cytisin wurde bei der folgenden Untersuchung die Milch mit Alkohol und Essigsäure versetzt, von dem abgeschiedenen Casein abfiltriert, aus dem Filtrat der Alkohol abgedampft und der Rückstand in wenig Wasser gelöst. Diese Lösung wurde nach van der Moer[2]) zuerst bei saurer und dann bei alkalischer Reaktion mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Einwände Gorter's[3]), daß nämlich Cytisin aus saurer Lösung in Chloroform übergehen soll, ergaben sich als nicht begründet. Zu dem Nachweis des Cytisins wurde die Reaktion von van der Moer angewandt.

Die mikrochemischen Reaktionen erwiesen sich als nicht empfindlich genug.

Auf diese Weise konnten noch 2,5 mg Cytisin in 100 ccm Milch nachgewiesen werden.

Eine Ziege bekam nun vom 15. Juli bis 4. September täglich von 3—100 g Samen von *Cytisus Laburnum*. Der Alkaloidgehalt dieses Samens war ± 1%.

Das Resultat der Milchuntersuchung war:

Datum:	Milchmenge:	Resultat:
2. September	100 ccm	negativ
4. „	100 „	„

---

[1]) Kobert: Arb. d. Pharmak. Instit. zu Dorpat, II.

[2]) Over Cytisine. Diss., Groningen 1890.

[3]) Arch. d. Pharm., Bd. 233 (1895).

Nachdem die Ziege vom 25. August bis 4. September 770 g vom Samen gefressen hatte, wurde ein junge Katze mit der Milch gefüttert, ohne daß Vergiftungserscheinungen auftraten.

Aspirin und Salicylsäure.

Den Uebergang von Aspirin in die Frauenmilch hat Bucura[1]) in einem Fall beobachtet. Auch sind mehrere Untersuchungen über den Uebergang von Salicylsäure in die Milch nach Darreichung von Natriumsalicylat oder Salol angestellt worden.

Nach Hörder[2]), Fehling[3]), Pauli[4]) und Stumpf[5]) geht Salicylsäure in die Milch der Frau über. Richter[6]) erzielte dagegen ein negatives Resultat. Stumpf konnte in Kuhmilch Salicylsäure nachweisen nach Gaben von 10 g täglich. Van Italli e[7]) gab einer Kuh an vier aufeinanderfolgenden Tagen 20 g Natriumsalicylat, konnte aber in keinem Falle Salicylsäure in der Milch nachweisen. Auch nach einer Gabe von 5 g Salol täglich während sechs aufeinanderfolgenden Tagen war keine Salicylsäure in der Milch nachweisbar.

Ich habe für die Ermittelung der Salicylsäure die Milch mit Alkohol und Essigsäure behandelt wie beim Nachweis von Alkaloiden. Nachdem der Alkohol abgedampft war, wurde der Rückstand in mit Natriumkarbonat versetztem Wasser gelöst, dann auf dem Wasserbade erhitzt, um eventuell anwesendes Aspirin zu zerlegen und dann im Perforator mit einer Mischung von Aether und Petroläther zuerst bei alkalischer und dann bei saurer Reaktion ausgezogen.

Der saure Aetherauszug wurde bis auf 10 ccm abdestilliert und dann mit ein wenig Eisenchlorid enthaltendem Wasser geschüttelt.

Auf diese Weise konnten 0,2 mg Aspirin in 100 ccm Milch nachgewiesen werden.

Einer Kuh wurden nun vom 28. Juni bis 11. Juli täglich 15 g Aspirin eingegeben.

---

[1]) l. c.
[2]) Arch. f. Gynäkol., Bd. X.
[3]) Arch. f. Gynäkol., Bd. XIV und XXVII.
[4]) Inaug.-Diss., Berlin 1879.
[5]) Deutsches Arch. f. Klin. Medizin, Bd. 30.
[6]) Charité Annalen, III. Jahrg. (1878).
[7]) Pharm. Weekbl. 1904.

Die Milchuntersuchung ergab folgendes Resultat:

Datum:	Milchmenge:	Resultat:
11. Juli	200 ccm	negativ
11. „	200 „	„
9. „	200 „	„
9. „	200 „	„

In dem Harn vom 3. Juli und 10. Juli wurden nur Spuren von Salicylsäure nachgewiesen, zu wenig um sie quantitativ zu bestimmen.

Urotropin.

Der Uebergang von Urotropin in die Milch der Frau ist untersucht worden von Bucura[1]). Er gibt an, daß mit großer Wahrscheinlichkeit kleine Mengen Urotropin nachgewiesen werden konnten.

Um Urotropin in der Milch zu identifizieren, zeigte sich folgendes Verfahren als das beste: Die Milch wurde mit Schwefelsäure versetzt und der Formaldehyd aus dem Chlorcalciumbade abdestilliert. Im Destillat wurde der Formaldehyd erkannt durch die Reaktionen von Hehner[2]) und Voisenet[3]). Die Reaktion von Romijn[4]), obwohl charakteristischer, erwies sich nicht empfindlich genug. In 100 ccm Milch konnten 0,05 mg Urotropin nachgewiesen werden.

Nun wurde die Milch einer Kuh untersucht, welcher vom 27. Juni bis 11. Juli täglich 15 g Urotropin dargereicht worden war.

Die Milch vom 4., 8. und 11. Juli gab nach dem Kochen mit verdünnter Schwefelsäure sogleich die Reaktionen von Hehner und Voisenet.

Der Harn vom 3. und 10. Juli reagierte wie die Milch, aber viel stärker.

In der Milch traten beide Reaktionen auf, auch ohne vorheriges Kochen. Dieses ist wohl selbstverständlich, aber dadurch war es unmöglich Urotropin von Formaldehyd zu unterscheiden. Es gibt jedoch ein Verfahren um Formaldehyddampf nachzuweisen. Unter eine Glocke wird eine Formaldehydlösung neben eine Lösung von Morphin in starker Schwefelsäure gestellt. Auf diese Weise

---

[1]) l. c.
[2]) Zeitschr. f. anal. Chem. 39.
[3]) Bulletin soc. Chim. de Paris 33.
[4]) Tijdschrift voor Pharm. en Toxicol. 1895.

konnte der Formaldehyd nur in höherer Konzentration nachgewiesen werden.

Um eine Schätzung machen zu können, wie groß die Quantität des Urotropins war, wurde das saure Destillat nach Romijn mit $^1/_{100}$ N.-Jodlösung titriert und von der erhaltenen Zahl in Abzug gebracht die Jodmenge, welche von einer Kontrollmilch, ohne Urotropin, verbraucht wurde. Auf diese Weise wurde in 100 ccm Harn vom 3. Juli $\pm$ 30 mg Urotropin gefunden und in 100 ccm Milch vom 11. Juli $\pm$ 0,5 mg. Diese Schätzung stimmte ziemlich gut überein mit der, welche erhalten wurde mit dem kolorimetrischen Verfahren nach Voisenet.

Phenolphthalein.

Bucura[1]) konnte die Ausscheidung dieses Arzneimittels in der Frauenmilch nicht dartun. Gleich wie Bucura habe auch ich die Farbenreaktion mit Lauge angewandt. Wurde die Milch zuerst möglichst genau von Eiweiß und Fett befreit, wie bei der Untersuchung auf Alkaloide, dann konnten noch 0,025 mg Phenolphthalein in 100 ccm Milch nachgewiesen werden. Die saure wässerige Lösung wurde mit Aether geschüttelt und dann diese ätherische Lösung mit verdünnter Lauge. Eine Ziege bekam nun vom 10. bis 12. September täglich 0,5 g und vom 13. bis 22. September täglich 1 g Phenolphthalein.

Die Milchuntersuchung ergab:

Datum:	Milchmenge:	Resultat:
22. September	100 ccm	negativ
22. „	100 „	„
17. „	100 „	„

Fluorescein.

Van Itallie[2]) schreibt: „Die Ermittelung des Fluoresceins gelang erst, indem die Milch nach Röse-Gottlieb mit Ammoniak-Alkohol-Aether ausgeschüttelt und die mit Salzsäure angesäuerte, wässerige Flüssigkeit mit Bromwasser und Kalilauge versetzt worden war.“

Auf diese Weise konnte ich bei einer Ziege, welcher vom 24. September bis 6. Oktober täglich 1 g Fluorescein dargereicht

---

[1]) l. c.
[2]) l. c.

worden war, dasselbe nicht in der Milch nachweisen, obwohl bei vorhergehenden Experimenten in 100 ccm Milch noch 0,01 mg Fluorescein erkannt werden konnten.

Das Ergebnis war:

Datum:	Resultat:
30. September	negativ
5. Oktober	„
6. „	„

Zusammenfassung der Resultate.

Aus meinen Untersuchungen ergibt sich also, daß in Kuhmilch nachgewiesen werden können: Lithium[1]), Chinin, Urotropin, wogegen das Resultat negativ war bei Quecksilber, Antimon, Wismut, Zink, Morphin, Aspirin.

Mit Ziegenmilch war das Resultat positiv für Blei und Alkohol, negativ für Cytisin, Phenolphthalein und Fluorescein.

---

[1]) Vergl. S. 632 und 633.

Handelsgesellschaft Deutscher Apotheker

m. b. H.

Berlin NW. 21, Dortmunderstr. 11/12

Cöln — Dresden — München

empfiehlt den Herren Apothekenbesitzern folgende unter eigener Kontrolle stehende

Medizinal-Weine und Cognacs:

Ungarwein, Sherry, Portwein, Malaga, Bordeaux-, Rhein- und Moselweine, deutsche und französische Cognacs und Schaumweine.

Außer diesen genannten können sämtliche anderen Weine und Spirituosen von der Handelsgesellschaft bezogen werden, man verlange ausführliche Preisliste.

Die Lieferung erfolgt für Groß-Berlin frei Haus, nach außerhalb frei Bahnhof Berlin.

Den Mitgliedern der Handelsgesellschaft werden alle gefl. Weineinkäufe bei der Gewinnverteilung in Anrechnung gebracht, weshalb wir bitten, auch den Bedarf in Weinen für den Privatgebrauch bei der Handelsgesellschaft zu decken.

ICHTHYOL.

Der Erfolg des von uns hergestellten speziellen Schwefelpräparats hat viele sogenannte Ersatzmittel hervorgerufen, welche **nicht identisch mit unserem Präparat sind** und welche obendrein unter sich verschieden sind, wofür wir in jedem einzelnen Falle den Beweis antreten können. Da diese angeblichen Ersatzpräparate anscheinend unter Mißbrauch unserer Marken „Ichthyol“ und „Sulfo-ichthyolicum“ auch manchmal fälschlicherweise mit

Ichthyol

oder

Ammonium sulfo-ichthyolicum

gekennzeichnet werden, trotzdem unter dieser Kennzeichnung nur unser spezielles Erzeugnis, welches einzig und allein allen klinischen Versuchen zugrunde gelegen hat, verstanden wird, so bitten wir um gütige Mitteilung zwecks gerichtlicher Verfolgung, wenn irgendwo tatsächlich solche Unterschiebungen stattfinden.

Ichthyol-Gesellschaft
Cordes, Hermanni & Co.
HAMBURG.

Spirosal.

Farb- und geruchloser Salicylester.
Externes Rheumaticum
frei von Reizwirkung.

„Spirosal-Lösung -Bayer."

Originalflacon à M. 1,—.

Jothion.

Externer Ersatz für **Jodkali, Jodsalben, Jodvasolimente.**
80% Jod, organ. geb.
Unübertroffene Resorbierbarkeit
10—25% Salben oder Lösungen.

Jothion-veter.

25% Jothion-Liniment.
Originalflacon à 50 g = M. 2,40.
à 100 g = M. 4,50.

Theobromin pur.

Phenacetin

Piperazin

Salicylsäure

FARBENFABRIKEN BAYER BAYER vorm. FRIEDR. BAYER & Co. ELBERFELD

Theobromin.-Natr. salicylic.

Sulfonal

Salol

Salicyl. Natron

Marke *„Bayer"* bekannt durch grösste Reinheit und hervorragend schönes Aussehen.
Acid.-salicylic. voluminos., bes. geeignet für Handverkauf.

Creosotal-Bayer | Duotal-Bayer

Sabromin.

Ersatz der Bromalkalien
ohne deren Nachteile.

Dos.: 2—3 mal tägl. nach den Mahlzeiten.

Sabromin-Tabletten à 0,5 g. No. XX.
„Original-Packung".

Guajacose.

(Flüssige Guajacol-Somatose)
vorzüglich wirksam gegen
Erkrankungen
der Atmungsorgane insbes.
Lungentuberkulose.
Originalflasche Mk. 3.—

Sapolentum Hydrarg. Görner

zur farblosen Quecksilber-Schmierkur

ist in Gelatinekapseln dispensierte 33⅓% Quecksilbersalbe, löst sich in Wasser, wie ungt. ciner. in Papier.

Zu beziehen durch alle Großhandlungen oder direkt von

Görner, Hofapotheker
Berlin W., Ansbacherstr. 8.

☞ **Die geehrten Leser werden gebeten, bei Bestellungen auf die Anzeigen unserer Zeitschrift Bezug nehmen zu wollen.** ☜

Diesem Heft liegt ein Prospekt der Firma Karl Block, Buchhandlung, Breslau, betreffend „Napoleons Leben", bei.

Börsenbuchdruckerei Denter & Nicolas, Berlin C., Neue Friedrichstraße 43.

ARCHIV

DER

PHARMAZIE

herausgegeben

vom

Deutschen Apotheker-Verein

unter Redaktion von

E. Schmidt und **H. Beckurts.**

Band 248. Heft 9.
(Schluss des Bandes.)

BERLIN.
Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins.
1910.

Ausgegeben den 29. Dezember 1910.

INHALT.

	Seite
E. Schmidt, Ueber die Alkaloide der Samen von Datura Metel	641
O. Tunmann, Ueber die Alkaloide in Strychnos Nux vomica L. während der Keimung	644
H. Solereder, Ueber die Stammpflanze der chinesischen Droge Tai-tsa-ju	658
L. Vanino und **E. Zumbusch,** Ueber Wismut	665
J. Gadamer, Ueber Dihydroberberin	670
Derselbe, Ueber Corydalisalkaloide (r-Corydalin, Phenylberberine)	681
H. Kunz-Krause und **P. Manicke,** Ueber den pyrolytischen Abbau der Cyklogallipharsäure	695
Inhaltsverzeichnis	710

Eingegangene Beiträge.

E. Buschmann, Ueber die basischen Bestandteile von Helianthus annuus.
K. Feist, Nachweis einer Schädigung von Fichten durch Röstgase.
N. Strueff, Zur Frage der Differentialdiagnose der Bäume, welche die verschiedenen Benzoësorten liefern.
E. Rupp, Ueber Phenolphthaleïnderivate und deren Indikatoreigenschaften.
Chr. Ulrich, Beiträge zur Kenntnis des Fischfleisches.
H. Emde, Tetracinnamyl und Tetrabenzylammonium.
Derselbe, Technik der Spaltung quaternärer Ammoniumverbindungen mittels naszierendem Wasserstoff.
Derselbe und **H. Schellbach,** Aufbau gemischter tertiärer Amine.
Dieselben, Haftfestigkeit der Radikale Allyl, Benzyl und Cinnamyl bei der Spaltung quaternärer Ammoniumverbindungen durch naszierenden Wasserstoff.
Th. Gruber, Bestimmung des Fettes und des Wassers in Wurstwaren.
G. Kaßner, Ueber die Oxydation des Benioxyds unter dem Einfluß des Lichtes und der Luft.

(Geschlossen den 18. XII. 1910.)

Prof. Dr. Soxhlet's **Nährmittel**

für Säuglinge als Dauernahrung in den Fällen, in denen die natürliche Ernährung nicht durchführbar ist, sowie für ältere Kinder und Erwachsene während und nach zehrenden Krankheiten.

Nährzucker und verbesserte **Liebigsuppe** in Pulverform in Dosen von ½ kg Inhalt zu M. 1,50.

Nährzucker-Kakao in Dosen von ½ kg Inhalt zu M. 1,80.

Eisen-Nährzucker mit 0,7% ferrum glycerin-phosphoric. die Dose von ½ kg Inhalt M. 1,80. **Eisen-Nährzucker-Kakao** mit 10% ferrum oxydat. saccharat. sol. Ph. IV. die Dose von ½ kg Inhalt M. 2,—.

Leicht verdauliche **Eisenpräparate** klinisch bewährt bei Atrophie und Anämie.

Den H. H. Aerzten Literatur und Proben kosten- und spesenfrei.

Nährmittelfabrik München. G. m. b. H. in Pasing bei München.

Anzeigen.

1/1 Seite zum Preise von M 50.—; 1/2 Seite zum Preise von M 30.—; 1/4 Seite zum Preise von M 20.—; 1/8 Seite zum Preise von M 10.—. Die Grundschrift ist Petit. Beilage-Gebühr für das Tausend der Auflage — 5100 — M 10.—. Für Beilagen, welche nicht dem Format des „Archiv" entsprechen, bleibt besondere Vereinbarung vorbehalten.

Mitteilungen aus dem pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg.

231. Ueber die Alkaloide der Samen von Datura Metel.

Von Ernst Schmidt.

Vor einigen Jahren habe ich die praktisch nicht unwichtige Beobachtung gemacht[1]), daß sich *Datura Metel*, abweichend von *Datura Stramonium*, durch einen relativ hohen Gehalt an Scopolamin auszeichnet. Infolgedessen bezeichnete ich diese Datura-Art als eine typische Scopolaminpflanze, d. h. als eine Solanacee, die als Hauptalkaloid Scopolamin als mydriatisch wirkenden Bestandteil produziert. Im weiteren Verfolg dieser Beobachtung hat dann Herr A. Kircher[2]) die einzelnen Organe von *Datura Metel*, welche im hiesigen botanischen Garten in größerer Menge kultiviert und mir von Herrn Professor Arthur Meyer in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt worden war, einer weiteren Untersuchung unterzogen. Es fand hierbei die Beobachtung, welche ich an den krautartigen Teilen dieser Pflanze gemacht hatte, eine volle Bestätigung, indem sowohl aus den Stengeln und Wurzeln, den Blättern und unreifen Früchten, den Blumenkronen und Staubgefäßen, den Kelchen und Fruchtknoten, sowie aus den reifen Samen beträchtliche Mengen von Scopolamin, neben Hyoscyamin, isoliert werden konnten. Es mußte mich daher das Resultat einer vor kurzem von G. de Plato[3]) über die Samen von *Datura Metel* ausgeführten Untersuchung sehr überraschen, indem hiernach in den Samen dieser Pflanze weder Alkaloide, noch Blausäure abspaltende Glykoside enthalten sind, wohl aber Allantoin in denselben vorkommt. Die letzteren beiden Verbindungsklassen waren seinerzeit von Herrn A. Kircher nicht mit in den Bereich der Untersuchungen gezogen worden, da dieselben außerhalb des Rahmens der uns interessierenden Fragen lagen, dagegen gelangte damals prächtig krystallisiertes Scopolaminhydrobromid und Scopolaminaurichlorid zur Abscheidung. Verbindungen, die sich jetzt noch in der Sammlung des hiesigen Instituts vorfinden.

[1]) Dieses Archiv 1905, 303.
[2]) Ibidem 309.
[3]) Staz. sperim. agrar. ital. 43, 79, Chem. Centralbl. 1910, I., 1622.

Obschon somit wohl jeder Zweifel an der Richtigkeit der Kircher'schen Beobachtungen ausgeschlossen war, interessierte es mich doch nach dem Einblick in die de Plato'sche Arbeit, die Samen von *Datura Metel* selbst einer Prüfung zu unterziehen, da ich seinerzeit nur die ganze Pflanze im frischen, blühenden Zustande in Händen hatte. Herr Professor Arthur Meyer hatte die Güte mir für diesen Zweck Samen von *Datura Metel*, welche im hiesigen botanischen Garten geerntet waren, zu überlassen, wofür ich nicht verfehle, ihm auch an dieser Stelle meinen verbindlichen Dank auszusprechen.

Obschon ich von den Samen der *Datura Metel* nur 7 g zur Verfügung hatte, während G. de Plato sich im Besitz von 6 kg befand, gelang es mir doch ohne jede Schwierigkeit, Scopolamin und Hyoscyamin in Gestalt ihrer charakteristischen Golddoppelsalze daraus zu isolieren.

Jene 7 g Samen der *Datura Metel* habe ich zu diesem Zweck fein gemahlen und dann dreimal mit Alkohol, der schwach mit Essigsäure angesäuert war, bei 30—40° ausgezogen. Die auf diese Weise erhaltenen, gelblich gefärbten Auszüge wurden hierauf bei 30—40° von Alkohol befreit, die Rückstände mit schwach salzsäurehaltigem Wasser aufgenommen, die hierbei ausgeschiedenen harzartigen Massen in Petroleumäther gelöst und letztere Lösungen mit angesäuertem Wasser ausgeschüttelt. Die vereinigten sauren Auszüge habe ich alsdann mit Soda alkalisch gemacht und wiederholt mit Chloroformäther ausgeschüttelt. Diesen Auszügen wurden hierauf die Alkaloide durch Schütteln mit verdünnter Salzsäure (1 : 100) vollständig entzogen, diese Ausschüttelungen dann von neuem mit Soda alkalisiert und abermals mit Chloroformäther behandelt. Als letztere Auszüge nun nochmals mit verdünnter Salzsäure (1 : 100) ausgeschüttelt wurden, resultierte eine Flüssigkeit, die, nach Entfernung des mitgelösten Chloroformäthers durch gelindes Erwärmen, mit den allgemeinen Alkaloidreagentien starke Fällungen lieferte. Ich habe dieselbe daher zur Isolierung und Trennung der darin enthaltenen Mydriatica einer vorsichtigen fraktionierten Fällung mit Goldchloridlösung unterworfen.

Die erste Fällung bildete nach 12 stündigem Stehen ein gelbes, blättrig-krystallinisches Pulver, welches nach dem Trocknen bei 196—198° schmolz. Nach dem Umkrystallisieren aus heißem, salzsäurehaltigem Wasser, unter Zusatz eines Tropfens Goldchloridlösung, resultierten die typischen Krystalle des Scopolamingoldchlorids: schwer lösliche, gelbe, breite, glänzende Blättchen

und Prismen mit eigentümlich eingesägtem Rande vom Schmelzpunkt 206°[1]). Die Menge dieser Krystalle betrug 0,0086 g.

Die zweite Fraktion der Goldfällung bestand nach 24 stündigem Stehen ebenfalls aus einem gelben, blättrig-krystallinischen Pulver, welches nach dem Trocknen im Vakuum jedoch bereits bei 175 bis 180° schmolz. Die Menge desselben betrug 0,0095 g. Beim Umkrystallisieren ließ sich dasselbe zerlegen in der Form nach typisches Scopolamingoldchlorid (Schmelzpunkt 200 bis 202°)[1]) und in Hyoscyamingoldchlorid: glänzende, bei 162—163° schmelzende Blättchen.

Die Mutterlauge der Fraktion II lieferte bei freiwilliger Verdunstung zunächst gelbe, warzenförmige, gegen 150° schmelzende Krystalle, die nach früheren Beobachtungen wohl als unreines Hyoscyamingoldchlorid anzusprechen waren. Bei weiterer Verdunstung schieden sich dann lange, tief gelbe, in Wasser leicht lösliche Nadeln aus, die nach dem Abpressen und Umkrystallisieren gegen 140° schmolzen. Welcher Natur dieses Golddoppelsalz ist, konnte ich bei der geringen Menge desselben nicht entscheiden. Bei der Untersuchung der krautartigen Teile der *Datura Metel* habe ich ein derartiges Doppelsalz nicht erhalten. Im übrigen konnte ich jedoch nur das bestätigen, was früher bereits A. Kircher bezüglich des Alkaloidgehaltes der Samen von *Datura Metel* beobachtet hat.

[1]) Den Schmelzpunkt des Links-Scopolamingoldchlorids verschiedener Provenienz habe ich früher nach wiederholtem Umkrystallisieren bei 210—214° gefunden. Es ist wohl anzunehmen, daß der Schmelzpunkt dieses, nur in sehr geringer Menge vorliegenden Golddoppelsalzes sich bei weiterer Umkrystallisation auch noch erhöht haben würde.

Ueber die Alkaloide in Strychnos Nux vomica L. während der Keimung.

Von O. Tunmann.

(Eingegangen den 6. XI. 1910.)

Ueber die physiologische Bedeutung der Alkaloide im Samen von Strychnos Nux vomica liegt eine in der Literatur oft zitierte Arbeit von Ed. Heckel[1]) vor. Derselbe ist der Ansicht, daß die Strychnosalkaloide während der Keimung verschwinden und als Bildungsstoffe für Chlorophyll und Nitrate verbraucht werden. Da diese Arbeit für die nachstehenden Zeilen von Bedeutung ist, so sei der über Strychnos handelnde Absatz hier wörtlich angeführt. Heckel sagt:

„En ce qui concerne les alcaloïdes du groupe pyridique, mes recherches ont porté sur les graines de Strychnos nux-vomica et de Datura stramonium. J'ai constaté que, dans un laps de temps relativement court (deux à cinq mois suivant les dimensions des graines), tous les alcaloïdes contenus dans l'endosperme ont disparu après avoir été transformé en substances plus assimilables, et cela sous l'influence de l'embryon; car, privées au préalable de leur germe, les mêmes graines, enfouies dans la terre humide, conservent longtemps leurs alcaloïdes sans transformation."

Wie man sieht, fehlt leider ein Beleg für die vertretene Anschauung, insbesondere sind keine Angaben gemacht, ob der Befund auf Grund mikrochemischer Reaktionen oder makrochemischer Studien erhalten wurde und ob letztere wiederum qualitativer oder quantitativer Natur waren. Für Datura hat übrigens Clautriau[2]) früher gezeigt, daß Samen, denen die Alkaloide entzogen waren, ebensogut keimten, wie normale, und Feldhaus[3]) wies nach, daß ansehnliche Mengen an Alkaloiden von dem Keimungswasser ausgelaugt werden. Aber auch die Ansicht, daß die Alkaloide nicht keimfähiger und in feuchter Erde liegender Strychnossamen lange Zeit im Samen erhalten bleiben, muß modifiziert werden.

[1]) Ed. Heckel, Compt. rendus 1890, I., S. 89.

[2]) Clautriau, Localisation et signification des alcaloides. Brüssel 1894.

[3]) Feldhaus, Arch. d. Pharm. 1905, S. 329.

Im vorigen Jahre wurden von Jenzer und mir[1]) Keimungsversuche in Töpfen vorgenommen. Der Gehalt der ausgesäten Samen an Gesamtalkaloid, quantitativ nach Keller ermittelt, betrug 2,63%. Bei dem einen Versuch lagen die Samen auf der Erde und waren mit Moos bedeckt, bei dem anderen Versuche lagen sie 1—2 cm tief in Gartenerde. Die Töpfe wurden während zweier Monate täglich einmal mit destilliertem Wasser begossen. Die Erde war vorher auf Alkaloide geprüft worden. Das abfließende Keimungswasser wurde aufgefangen und gab einen Rückstand, der bei der mikrochemischen Prüfung Alkaloidreaktionen aufwies. Die quantitative Bestimmung zeigte aber nur einen geringen Alkaloidgehalt an. Die Samen hatten 0,0033% Alkaloid an das Keimwasser abgegeben. Andere Resultate wurden indessen bei den unter einer Glasglocke ausgeführten Keimversuchen erhalten, wobei die Samen in einem Teller auf feuchtem Fließpapier lagen, sich also in ständigem Kontakt mit Wasser befanden. Hierbei gaben 20 Samen an das Keimungswasser 0,04 g Alkaloid ab (0,168%).

Neuerdings habe ich den Versuch in abgeänderter Weise wiederholt. Die Samen (Handelsware) wurden in eine 5 cm hohe Erdschicht in Töpfe ausgesät, alsdann wurde aber nicht der Alkaloidgehalt des Keimungswassers ermittelt, sondern der der ausgesäten Samen. Vor der Aussaat hatten die Samen nach der noch anzuzuführenden titrimetrischen Bestimmung einen Alkaloidgehalt von 2,79%. Jeden Monat wurde eine Anzahl Samen herausgenommen, mit einem trockenen Läppchen die anhaftende Erde sorgfältig entfernt und ihr Alkaloidgehalt bestimmt. Der Gehalt an Gesamtalkaloid betrug nach einem Monat 2,51%, nach zwei Monaten 2,1%, nach drei Monaten 1,89% und nach vier Monaten 1,85%. Bei den Versuchen waren die Samen stark angeschwollen, bei den zuletzt angeführten sogar um das Vierfache ihrer ursprünglichen Dicke. Das Endosperm war schlüpfrig geworden und ließ sich zwischen den Fingern zerdrücken, doch waren die Samen nicht aufgesprungen, die Keimlinge hatten sich nicht verändert.

Da die Ansicht Heckel's hinsichtlich der Auslaugung nicht keimfähiger Strychnossamen nicht haltbar ist, so erschien es angebracht, auch dem Schicksal der Alkaloide während der Keimung nachzugehen. Hierzu boten keimende Samen Gelegenheit.

---

[1]) Tunmann u. Jenzer, Verh. d. Naturf. Ges. Salzburg 1909, I., S. 116, und Schweizer Wchschr. f. Chem. u. Pharm. 1910, S. 17.

Zunächst müssen wir uns etwas mit der Lokalisation der Alkaloide im ruhenden Samen, speziell im Embryo, befassen, da hierüber die Angaben der Literatur nicht völlig übereinstimmen.

Bekanntlich haben sich mit dem mikrochemischen Nachweis der Alkaloide im Strychnossamen verschiedene Forscher beschäftigt, so Lindt[1]), Rosoll[2]), Gerock und Skippari[3]), Elfstrand[4]), Tschirch[5]), Barth[6]) u. a. Nach meinen wiederholten Prüfungen finden sich die Alkaloide nur im Zellinhalte, wie dies auch Barth fand. Verschiedentlich wurde geltend gemacht, daß auch die Plasmodesmen alkaloidhaltig seien (Gerock und Skippari) und darauf hingewiesen, daß die Alkaloide von dort in die Zellmembranen gelangen, resp. gelangen können. Die Frage, ob die Plasmafäden Alkaloide führen oder nicht, ist im ruhenden Samen nach meinen Versuchen wenigstens und mit unseren derzeitigen Hilfsmitteln nicht zu lösen. Da aber im keimenden Samen bei den Farbenreaktionen die Plasmafäden nicht als „alkaloidreich" hervortreten, sondern bei der Aufsaugung des Endosperms die ganze Zellwand gleichmäßig gefärbt erscheint, so halte ich die Plasmafäden des ruhenden Samens für alkaloidfrei.

Im Zellinhalte haben wir ein Gemisch von Plasma und Oel (das Oelplasma Tschirch's), in welchem die Aleuronkörner eingebettet sind. Elfstrand fand Alkaloide in den Aleuronkörnern, Tschirch gibt die Möglichkeit zu, daß die Körner alkaloidhaltig sein können, während Barth den Sitz ausschließlich ins Grundplasma verlegt. Die Entscheidung ist schwierig, wenn man das Reagens auf ein in (wenn auch nur wenig) Wasser liegendes Präparat einwirken läßt, da das Wasser das Oelplasma zersetzt und das Bild undeutlich macht. Trägt man aber die Präparate vorsichtig direkt in einen Tropfen Vanadinschwefelsäure ein, dann kann man farblose Fetttropfen aus den angeschnittenen Zellen des Präparates heraustreten sehen und auch feststellen, daß sich das Grundplasma färbt, während die Aleuronkörner für kurze Zeit als farblose Vakuolen scharf im gefärbten Plasma hervortreten, um sich freilich bald mit dem gefärbten Zellinhalt zu mengen. Bisweilen färben sich auch die austretenden Fetttröpfchen, teils durch mitgerissene Alkaloide, teils durch den anwesenden Zucker.

[1]) Lindt, Ztschr. f. wiss. Mikroskopie 1884, S. 287.
[2]) Rosoll, Botan. Centralbl. 1890, S. 44.
[3]) Gerock u. Skippari, Arch. d. Pharm. 1892, S. 555.
[4]) Elfstrand, Univ. Arsskrift, Upsala 1895.
[5]) Tschirch-Oesterle, Anatom. Atlas 1895, S. 152.
[6]) Barth, Arch. d. Pharm. 1898.

Die Alkaloide kommen demnach nur im Oelplasma vor und scheinen inniger an das Plasma selbst als an das Oel gebunden zu sein.

Des weiteren ist es für die vorliegende Untersuchung, die die Alkaloide während der Entwickelung des Keimlings zur jungen Pflanze verfolgen soll, erforderlich, den Keimling genau daraufhin zu prüfen, ob er im ruhenden Samen Alkaloide enthält. Die Angaben der Literatur lauten in diesem Punkte ebenfalls widersprechend. Elfstrand fand im Keimling nur Protein und Fett aber keine Alkaloide. Nach Czapek (Biochemie II., S. 318) sind im Embryo beide Alkaloide reichlich vorhanden. Barth ermittelte, daß alle Zellen des Embryo sich mit konzentrierter Salpetersäure gleichmäßig orange färben und schließt auf die Anwesenheit von Brucin. Eine Nachprüfung ergab die Richtigkeit des letzteren Befundes und zwar deutete der Ausfall der mikrochemischen Reaktion darauf hin, daß das meiste Brucin in der Radikula lokalisiert ist. Um nun nicht nur aus dieser einzigen Reaktion, die noch dazu eine Farbenreaktion ist, einen Schluß ziehen zu müssen, wurden weitere Versuche angestellt, und zwar mit der isolierten Substanz. Es wurden 50 Samen (Handelsware) in eine feuchte Kammer gebracht und 14 Tage an einem warmen Orte belassen. Die Samen lagen während dieser Zeit wohl feucht, aber nicht im Wasser, und ließen sich nach dieser Behandlung leichter spalten. Um den Embryo, der bekanntlich bei Strychnos Nux vomica gut ausgebildet ist und die Radikula der als kleine Warze kenntlichen Mykropyle zukehrt, nicht zu verletzen, wurde das Messer zur Spaltung der Samenschale nicht in die Mykropyle, sondern seitlich von dieser in den Rand eingebohrt. Es wurden 44 Keimlinge isoliert. Doch lagen nicht völlig unversehrte Keimlinge vor, an einigen fehlten Teile der Keimblätter, da diese sich schwerer vom Endosperm loslösen und es vermieden werden mußte, Endosperm mitzuverarbeiten. Die Keimlinge wurden mit etwas Chloroform im Mörser zerrieben, die Masse in eine Flasche gespült und mit 20,0 g Chloroform und 40,0 g Aether ausgeschüttelt unter Zusatz von 1,0 g 10% igen Ammoniaks. Der Auszug wurde filtriert und gab nach dem Verjagen des Lösungsmittels einen hellen, braungrauen Rückstand. Dieser wurde in 5,0 g verdünnter Salzsäure aufgenommen, die Lösung filtriert und mit dieser wurden die Reaktionen auf dem Objektträger angestellt und mikrochemisch verfolgt. Es wurden nicht nur die für Brucin charakteristischen Farbenreaktionen mit konzentrierter Salpetersäure (tief orange) mit Vanadin- oder Selenschwefelsäure (rot) erhalten, sondern mit Bromwasser sphärokrystallartige Kugeln, mit Goldchlorid ein

gelber, feinkörniger Niederschlag, mit Platinchlorid Nadeln, mit Quecksilberchlorid in Wasser kaum lösliche Nadeln. Hingegen trat beim Erwärmen mit konzentrierter Salzsäure keine Färbung ein, auch gab Rhodankalium keinen Niederschlag. Hierdurch ist der Beweis erbracht, daß im Keimling des ruhenden Samens Brucin zugegen ist. Die Strychninreaktionen fielen negativ aus.

Die mikrochemische Prüfung ergab, daß auch die Keimlinge der zu diesen Untersuchungen ausgesäten Samen Brucin enthielten. Diese Samen verdanke ich Herrn Professor Ed. Fischer. Die Samen waren aus dem botanischen Garten zu Saigon und kamen unter der kundigen Hand des Herrn Obergärtner Schenk zur Entwickelung. Sie waren 1,7—2,1 g schwer, 18—22 mm breit, 2—4 mm dick, annähernd kreisrund. Ihr Alkaloidgehalt betrug 2,86%. Von den Handelssorten unterschieden sie sich durch ihre hellere Färbung (hell silbergrau) und dadurch, daß nur selten ein Same verbogen war. Als Boden diente eine Mischung von einem Teile Torf, einem Teile Sumpfmoos und zwei Teilen Humuserde. Die Samen schwellen stark an, nach drei Wochen tritt das Würzelchen durch die Mykropylarstelle aus und entwickelt sich schnell zu einer Pfahlwurzel. Hier schon treffen wir Alkaloide an, und zwar zuerst nahe der Wurzelspitze in dem Bildungsgewebe des Gefäßbündelzylinders. Am Wurzelhals finden sich in der Epidermis und im subepidermalen Gewebe bereits Brucin und Strychnin. Es ist beachtenswert, daß reichliche Neubildung an Alkaloiden, besonders an Strychnin, stattfindet lange bevor Oxalatausscheidungen erscheinen. Die Samenschale bleibt noch fest geschlossen. Aufgebrochene Samen zeigen, daß ein starkes Wachstum (besonders ein Flächenwachstum) der Kotyledonen stattgefunden hat, welches so ergiebig ist, daß die Kotyledonen weit größer im Umriß als die Samenschalen sind. Da letztere geschlossen bleiben, so wirft sich die Lamina der Blättchen in zahlreiche Falten, wodurch sie gleichzeitig fest an das Endosperm gepreßt wird und so leicht die Nährstoffe desselben aufnehmen kann.

Ungefähr fünf Wochen nach der Aussaat beginnt das Wachstum oberhalb des Wurzelhalses, das hypokotyle Glied streckt sich schnell, erreicht bald eine ansehnliche Länge (3—5 cm) und hebt die Samen über den Boden empor. Doch auch jetzt noch bleiben die Samen fest geschlossen. Man kann jedoch die Kotyledonen durch leichten seitlichen Druck von den Samenschalen befreien und dann leicht feststellen, daß die Kotyledonen selbst noch gelb sind, und daß nur die Hälfte des Endosperms geschwunden ist. In der Wurzel und im Hypokotyl treffen wir Strychnin und Brucin an in dem inneren

und äußeren Siebparenchym, ferner in der Epidermis und im hypodermalen Gewebe. Zu beachten ist, daß die farbstoffführende Epidermis des Hypokotyls ebenfalls Alkaloide führt, und zwar vorwiegend Strychnin. Auch die Kotyledonen sind stark alkaloidhaltig und werden uns noch beschäftigen, ebenso wie die Samenschalen, die zu dieser Zeit noch nicht abgeworfen werden. In der sechsten bis siebenten Woche brechen die Samen an der Randleiste auf, die Samenschalen werden abgeworfen und die heraustretenden Keimblätter ergrünen in wenigen Tagen. Alsdann beginnt das Wachstum der Plumula, am jungen Stengel erscheint ein Paar hinfälliger Vorblättchen und eine fünf Monate alte Pflanze hat in der Regel zwei Paar Laubblätter entwickelt, das zweite Paar ist allerdings erst im ersten Stadium des Wachstums.

Von diesen Pflänzchen stand nun eine Anzahl zur Verfügung. Es waren freilich nicht so viel Exemplare, um auf alle auftauchenden Fragen eingehen zu können, da einige Pflanzen dem botanischen Garten verbleiben sollten, andere, mikroskopisch-anatomischen Untersuchungen dienten[1]). Immerhin konnten einige quantitative Bestimmungen ausgeführt werden.

Die Bestimmungen wurden titrimetrisch vorgenommen. Nachdem die betreffenden Pflanzenteile mit einem trockenen Läppchen von der anhaftenden Erde befreit waren, wurden sie auf Fäden gezogen und an einem schattigen, doch gut ventilierten Orte getrocknet. Das getrocknete Material wurde mit der Schere möglichst klein geschnitten und kam auf drei Tage in den Exsikkator. Alsdann wurde es im Mörser zu feinem Pulver gestoßen. Bei dem vorsichtigen Stoßen konnte ich ein zum Niesen reizendes Stäuben nicht im geringsten wahrnehmen. Nachdem die Pulver eine Woche in der Kalkkiste verweilt hatten, gelangten sie zur Untersuchung, und zwar wurden tunlichst mehrere Proben zu gleicher Zeit untersucht. Die Ausschüttelung geschah mit Chloroform-Aether (1 + 2) und Zusatz von Ammoniak (10%) bis zur völligen Erschöpfung des Pulvers. Hierzu genügte, wie Vorversuche zeigten, neben einer 12 stündigen Mazeration ein 4 stündiges Schütteln. Das Filtrieren des Auszuges dauerte in allen Fällen kaum 10 Minuten. Das extrahierte Pulver erwies sich stets als völlig alkaloidfrei. In Uebereinstimmung mit der Helvetica wurde das Lösungsmittel ganz abgedunstet und Haematoxylin als Indikator benutzt und mit

[1]) Ueber die mikroskopisch-anatomischen Untersuchungen, die ich in Gemeinschaft mit Herrn Vóda im Tschirch'schen Institut ausgeführt habe, soll später berichtet werden.

$^n/_{10}$ Salzsäure titriert. Entsprechend der in Arbeit genommenen Substanz (meist 6 g) wurden bei sämtlichen Bestimmungen die gleich großen Quantitäten zur Extraktion, zur Aufnahme des Rückstandes zum Titrieren und als Indikator benutzt. Durch die gleichzeitige Ausführung mehrerer Titrationen konnte die Farbe der Endreaktion der einzelnen Bestimmungen untereinander verglichen werden. Alle Bestimmungen wurden zweimal ausgeführt. Einige Bestimmungen wurden außerdem nach Keller und E. Schmidt mit Jodeosin als Indikator ausgeführt, brachten aber keine abweichenden Resultate.

Wir haben bereits gesehen, daß bei nicht keimfähigen Samen, die in feuchte Erde gebracht waren, der Alkaloidgehalt von 2,79% bis auf 1,85% herabging, daß aber in dem ablaufenden Keimungswasser weit geringere Quantitäten nachweisbar sind. Hieraus folgt, daß die ausgelaugten Strychnosalkaloide von dem umgebenden Erdreich mit großer Zähigkeit festgehalten werden. Es war nun wünschenswert, etwas Näheres über die übrigen Alkaloidmengen (annähernd 60%) zu erfahren.

Die ausgesäten Samen hatten einen Gehalt von 2.98%. Die beim Ergrünen der Kotyledonen abgeworfenen Samenschalen bestanden nicht nur aus der Haarschicht und der obliterierten Nährschicht, sondern hatten in allen Fällen innen eine 0.5 bis 0.6 mm starke und gut erhaltene Endospermschicht, die sich beim Trocknen der Schalen als zartes Häutchen ablöste. Mikroskopisch läßt sich feststellen, daß diese äußeren Endospermzellen mit Fett- und Plasmamassen erfüllt sind. Aleuronkörner sind nicht zu erkennen. Die starken Membranen scheinen allerdings substanzärmer geworden zu sein, sind aber noch gut erhalten. Die Pflanze gibt also dem Samen einen gewissen Ueberschuß an Nährstoffen mit. Die Endospermzellen enthalten Strychnin, aber kein Brucin, trotzdem letzteres vor der Keimung gerade an dieser Stelle mit Sicherheit reichlich vorhanden ist. Es hat somit während der Keimung in den äußeren, nicht zur Absorption gelangenden Endospermzellagen eine Umwandlung von Brucin in Strychnin stattgefunden. Der Alkaloidgehalt der abgeworfenen Schalen betrug 2.11%, die Mikrochemie ließ jedoch auf einen etwas geringeren Gehalt schließen.

Berücksichtigen wir die Gewichtsverhältnisse der Alkaloide der Samen, ohne den Alkaloidgehalt des Keimlings in Betracht zu ziehen, dann läßt sich bei Einstellung von Mittelwerten ein ungefähres Bild von dem Verbleib der reichlichen Hälfte der Alkaloide geben.

10 Samen enthalten vor der Keimung . .		0,5562 g Alkaloid
Von 10 Samen gelangen durch Auslaugung ins Erdreich	0,1960	„
Die abgeworfenen Schalen von 10 Samen enthalten	0,1056	„
	zusammen:	0,3016 „ „
	Es verbleiben:	0,2546 g Alkaloid

Man wird also sagen können, daß die Hälfte der Strychnosalkaloide mit Sicherheit nicht vom Keimling benutzt worden ist. Die Beweisführung Clautriau's, daß die von Alkaloiden befreiten Daturasamen ebensogut keimen wie alkaloidhaltige Samen, zeigt noch keineswegs, daß die Alkaloide nicht trotzdem vom Keimling benutzt werden können. Auch Strychnoskeimlinge, deren Kotyledonen nur einen kleinen Teil des Endosperms resorbiert hatten, entwickelten sich nach Entfernung des alkaloidhaltigen Nährgewebes ganz gut. Es könnten die Verhältnisse sehr gut ähnliche sein, wie bei den karnivoren Pflanzen, die sich bekanntlich durch den Insektenfang nebenher eine außergewöhnliche Quelle stickstoffhaltiger Nahrung verschaffen, indessen auch ohne Fleischnahrung gedeihen. Hierbei ist es einleuchtend, daß die mit Eiweiß gefütterten karnivoren Pflanzen kräftiger sind, als die der Insektennahrung entbehrenden Pflanzen. Dieser Unterschied wird naturgemäß bei den Alkaloidpflanzen deshalb nicht in augenfällige Erscheinung treten, weil die in Betracht kommenden Alkaloide nicht jene bedeutende N-Mengen liefern, wie die eingefangenen Insekten. Wir müssen somit bei den alkaloidhaltigen Samen den Beweis zu erbringen versuchen, daß die Alkaloide des Samens, resp. ihre Umwandlungsprodukte auch bei normalen Lebensverhältnissen nicht vom Keimling benutzt werden. Die vorliegenden Beobachtungen gaben diesen Beweis für die Hälfte der Strychnosalkaloide.

Außerdem haben wir über den Verbleib weiterer Alkaloidmengen Anhaltepunkte, die uns zu der Annahme berechtigen, daß einmal das Brucin des Endosperms während der Keimung zum großen Teile, wenn nicht vollständig (wie bei den abgeworfenen Schalen), in Strychnin übergeführt wird, daß jedoch andererseits das Strychnin keine weiteren Veränderungen zu erleiden scheint[1]), sowie daß die jugendliche Epidermis der Keimblättchen den arteigenen Alkaloiden den Eintritt ins Gewebe verweigert.

[1]) Strychnin scheint sehr beständig zu sein, so bleibt es auch bei Fäulnisprozessen erhalten und kann selbst noch nach Jahren aus faulenden Kadavern gewonnen werden (Schürmann, durch Apoth.-Ztg. 1910, S. 897).

Hierfür spricht der Befund, daß wir, so lange die Keimblätter noch von den Schalen fest eingeschlossen sind, also während der Zeit der Aussaugung des Nährgewebes, in dem mehr oder weniger erhaltenen Teile des Endosperms stets die gleich scharfen Alkaloidreaktionen bekommen.

Betrachten wir ferner die als Saugorgane fungierenden Keimblättchen, dann finden wir unschwer, daß sie mit einer schleimigen Hülle bedeckt sind, die stets Strychninreaktion gibt. Diese Schicht enthält die Nährstoffe des Endosperms in aufnahmefähigem Zustande und ist anfangs dick zähflüssig, später dünnflüssig und wässerig, immer aber strychninhaltig. Die Frage, ob zugleich mit den Nährstoffen auch das Strychnin in das Gewebe der Keimblätter eindringt, ist leider nur für das erste Keimungsstadium zu entscheiden und zwar im negativen Sinne. Wir wissen, daß die Keimblätter des ruhenden Samen nur Brucin enthalten und können hinzufügen, daß sich in der ersten Zeit der Brucingehalt stark vermehrt. Strychnin ist aber im Blattgewebe dann noch nicht nachweisbar; es kann also auch nicht, wenigstens in unveränderter Form, aus dem Nährschleim ins Blatt gelangt sein. Zu dieser Zeit finden sich noch keine Spaltöffnungen. Leider reichte das Material nicht aus, um eine quantitative Bestimmung vornehmen zu können. Ob bei älteren Blättern Spuren von Strychnin durch die Spaltöffnungen ins Blatt hineingelangen, kann nicht gesagt werden, da inzwischen im Blattgewebe selbst Strychnin gebildet wird.

Heckel nahm an, daß die Alkaloide zur Bildung von Nitraten dienen. Nitrate würden jedenfalls die jugendliche Kutikula der Blätter passieren. Der Nitratgehalt des Endosperms ist jedoch vor und während der Keimung ein ganz minimaler. Die Diphenylamin-Schwefelsäurereaktion fällt fast stets negativ aus. Die junge Strychnospflanze entnimmt die Nitrate mit ihrer kräftig und schnell wachsenden Wurzel ausschließlich dem Erdreich.

Fassen wir das zuletzt Gesagte zusammen, dann ergibt sich der Schluß, daß wir fast die gesamten im Endosperm enthaltenen Alkaloide während der Keimung außerhalb des Keimlings bei normalen Lebensbedingungen verfolgen können, und daß eine Umwandlung der Alkaloide in Nitrate nicht stattfindet.

Es fragt sich nun, welche physiologische Aufgabe die Alkaloide im Strychnossamen zu erfüllen haben. Feldhaus vertrat die Ansicht, daß die ausgelaugten Alkaloide bei Datura Stramonium die keimenden Samen im Erdreich mit einer Schutzzone umgeben. Die Auslaugung der Samenalkaloide scheint weniger von der Lokalisation der Alkaloide innerhalb des Samens, als von der schwereren

oder leichteren Löslichkeit der alkaloidhaltigen Verbindungen abhängig zu sein. Cocasamen gaben schnell fast ihre gesamten Alkaloide an das Keimwasser ab (Tunmann und Jenzer). Bei Strychnos ist die Auslaugung weit unvollständiger. Die Strychnosalkaloide sind aber so giftig, daß jedenfalls Spuren genügen, um eine Schutzzone zu bilden, zumal die Versuche zeigen, daß die Alkaloide mit dem Keimwasser nicht schnell abfließen, sondern vom Erdreich festgehalten werden. Ganz ungezwungen kann man ebenfalls die die Keimblättchen bedeckende alkaloidhaltige Flüssigkeit für eine Schutzeinrichtung gegen Tierfraß auffassen. Bei Strychnos ist ein Schutz der Keimblättchen sehr angebracht, da diese für lange Zeit die einzigen Assimilationsorgane der Pflänzchen darstellen, weil die Plumula langsam heranwächst und der Stengel erst relativ spät ein bis zwei Paar Laubblätter entwickelt. Es ist kaum anzunehmen, daß sich die Keimpflanzen in der Heimat in dieser Hinsicht wesentlich anders verhalten, selbst wenn man berücksichtigt, daß die Keimpflänzchen des Gewächshauses Sonnenpflanzen, die in der Heimat jedenfalls überwiegend Schattenpflanzen sind. Denn es ist wenig wahrscheinlich, daß Keimblätter, die im Gewächshause über ein Jahr die hauptsächlichsten Assimilationsorgane sind, bei den Pflanzen der Heimat nur untergeordnete Bedeutung besitzen sollen. Der Schutz scheint für die ganze Lebensdauer gegeben zu sein, denn, wie ich nachträglich fand, haben selbst die Keimblätter von fünf Monate alten Pflänzchen auf ihrer Oberfläche Alkaloidspuren. Man braucht sie nur mit der Zunge zu berühren, um einen scharf bitteren Geschmack wahrzunehmen.

Ganz allgemein hat man gegen die Auffassung, die Alkaloide seien Schutzwaffen der Pflanzen, Einspruch erhoben und geltend gemacht, daß manche Tiere gegen heftig wirkende Alkaloide immun seien (z. B. Tauben gegen Morphin). Dabei vergißt man, daß die Alkaloide doch nur für bestimmte, die betreffende Pflanzenart schädigende und ihren Bestand gefährdende Tiere einen Schutz zu bilden brauchen. Dieser Frage wird man mit Aussicht auf Erfolg erst dann näher treten können, wenn man gelernt haben wird, die Pflanzen durch geeignete Zucht alkaloidfrei aufzuziehen. Nur ein Vergleich alkaloidfreier und alkaloidhaltiger Pflanzen in der Heimat der betreffenden Pflanzen könnte einige Aufklärung bringen.

Gehen wir nun zu den Alkaloiden der Keimpflänzchen über. Der ruhende Keimling enthält nur Brucin, in der austretenden Keimwurzel wird aber bald neben Brucin auch Strychnin gebildet. Die ausgesäten Samen hatten eine verschiedene Keimkraft, so

daß jüngere und ältere Wurzeln zur Untersuchung gelangen konnten. Die älteren Wurzeln zeigten ein rötlich braunes Periderm, bei den jüngeren Wurzeln war dieses von gelber bis hellbrauner Farbe. Wie die nachstehenden Ergebnisse zeigen, nimmt das Gewicht an Trockensubstanz bei fortschreitender Entwickelung in erhöhtem Maße zu und wird in der Hauptsache bedingt durch eine Zunahme an Holzelementen.

Von 20 Keimwurzeln betrug

	das Gewicht des frischen Materials	das Gewicht an Trocken-substanz	die Menge an Gesamt-alkaloid	der Prozent-gehalt an Gesamt-alkaloid
bei jüngeren Wurzeln	22,94 g	8,06 g	0,3621 g	4,48%
bei älteren Wurzeln	28,25 g	11,29 g	0,4202 g	3,72%

Wir sehen, daß mit der Zunahme des Alters (und der Trockensubstanz) die absolute Menge der Gesamtalkaloide steigt, der Prozentgehalt indessen eine Abnahme erfährt, und finden somit bei den Wurzeln analoge Verhältnisse, wie sie bei den Blättern des Teestrauches (Hartwich und Du Pasquier) und bei den Blättern von Pilocarpus pennatifolius und Erythroxylon Coca (Tunmann und Jenzer) ermittelt wurden. Auch Feldhaus erhielt bei den Wurzeln von Datura Stramonium ähnliche Resultate, denn die von ihm für „Seitenwurzeln" ermittelten Befunde, wird man auf jüngere Hauptwurzeln übertragen können. Da zu hoffen ist, daß eine Anzahl Pflänzchen sich weiter entwickelt, so wird uns eine spätere Analyse über den Gehalt älterer Wurzeln Aufschluß geben. Eine Zunahme an Alkaloid gerade während der Zeit der größten Stoffumsätze spricht jedenfalls nicht für einen Verbrauch derselben, zumal es nach den Erfahrungen über die Alkaloide des Endosperms wenig wahrscheinlich erscheint, daß das Strychnin weitere Veränderungen erleidet.

Auffallend niedrig ist der Gehalt an Alkaloiden im hypokotylen Glied. Die in Untersuchung genommenen Achsen hatten eine Durchschnittslänge von ungefähr 5 cm. Die Analyse gab nachstehende Resultate:

Von 24 Hypokotylen betrug

das Lebend-gewicht	das Gewicht an Trockensubstanz	die Menge an Gesamtalkaloid	der Prozentgehalt an Gesamtalkaloid
8,28 g	3,32 g	0,0810 g	2,43%

Es finden sich beide Alkaloide vor. Auch sei darauf hingewiesen, daß im ruhenden Keimling das hypokotyle Glied reduziert ist und erst zur Ausbildung gelangt, nachdem die Keimwurzel schon weit in der Entwickelung vorgeschritten ist. Die Achsen sind infolge ihres Chlorophyllgehaltes im äußeren Rindenparenchym grün gefärbt und nehmen daher in geringem Grade an der Assimilation teil. Korkbildung erfolgt nicht.

Noch während der Aufnahme des Endosperms nehmen in den Keimblättern die Alkaloide stark zu. Mikrochemisch erhält man verstärkte Brucinreaktion sowie, wenn die Blätter einen zwei- bis dreimal größeren Umriß als im Samen erreicht haben, auch starke Strychninreaktion. Die Blättchen sind zu dieser Zeit und noch längere Zeit nachher ganz von der Samenschale umschlossen. Sie befinden sich im Dunklen, erscheinen gelb, vom Chlorophyllfarbstoff ist nichts zu sehen. Damit steht im Einklang, daß wir keine sichtbaren Assimilationsprodukte (Stärke) konstatieren können. Wenn trotzdem eine starke Alkaloidbildung stattfindet, dann beweist uns dies deutlich, daß die Assimilation im engeren Sinne mit der Entstehung der Alkaloide nicht im Zusammenhang stehen kann, wie Heckel angibt. Auch die Vermutung, daß die Bildung der Methoxyl- und Methylderivate der Alkaloide mit der Kohlensäureassimilation in Zusammenhang steht, erscheint nicht begründet. Bei Strychnos findet im ganzen Keimling, besonders aber in den Blättchen, zunächst nur Brucinvermehrung statt, erst später erscheint Strychnin. Wahrscheinlich wird ein Teil des Brucins in Strychnin übergeführt. Es scheint öfters vorzukommen, daß zuerst in der Pflanze die genannten Derivate entstehen, das Kodein, das Methylderivat des Morphins, wird in der Mohnpflanze ebenfalls früher gebildet als das Morphin[1]). Von den ausgeführten Bestimmungen seien einige mitgeteilt:

Von 30 Kotyledonen betrug

	das Gewicht des lebenden Materials	das Gewicht der Trockensubstanz	die Menge an Gesamtalkaloid	der Prozentgehalt an Gesamtalkaloid
bei jungen, noch gelben Blättern	10,32 g	3,30 g	0,2186 g	6,62%
bei grünen, ausgewachsenen Blättern	14,45 g	5,03 g	0,2340 g	4,65%

[1]) Kerbosch, Arch. d. Pharm. 1910, S. 557.

Wenn auch in den beiden Keimblättchen einer Pflanze zusammen nicht mehr Alkaloide vorkommen wie in der Keimwurzel, so fällt doch der relativ hohe Prozentgehalt der Blätter auf. In welchem Grade die Werte von den aus dem verbrauchten Endosperm herrührenden und auf den Blättern eingetrockneten Alkaloiden beeinflußt werden, kann nicht gesagt werden, da sich erst nach Abschluß der Analysen der Verbleib der Endospermalkaloide aufklärte und weitere geeignete Pflänzchen nicht mehr zur Verfügung standen. Hiermit soll sich eine im Gange befindliche Arbeit beschäftigen, die weitere Beiträge zur Kenntnis einheimischer und tropischer Alkaloidpflanzen liefern soll.

In den Laubblättern trafen Geiger[1]) und Herder[2]) keine Alkaloide an. Beiden Autoren haben jedenfalls nur ältere und getrocknete Blätter zur Untersuchung zur Verfügung gestanden. Hooper[3]) fand 0,354% Brucin aber kein Strychnin. Die vorliegenden, jugendlichen Laubblätter enthielten Brucin und zwar vorzugsweise in der Epidermis und im Parenchym des Hauptnerven. Palisaden und Schwammparenchym sind alkaloidfrei.

Zusammenfassung.

Brucin und Strychnin kommen im Endosperm nur im Oelplasma der Zellinhalte vor und scheinen inniger an das Plasma als an das Oel gebunden zu sein. Die Plasmaverbindungen sind, wie die Beobachtungen während der Keimung schließen lassen, alkaloidfrei.

Der Embryo des ruhenden Samens enthält nur Brucin.

Die Endospermalkaloide lassen sich während der Keimung außerhalb des Keimlings verfolgen und werden in keiner Weise vom Keimling verbraucht. Reichlich der dritte Teil gelangt durch Auslaugung ins Erdreich und wird dort festgehalten, da im abfließenden Keimungswasser nur geringere Mengen Alkaloide nachweisbar sind. Etwa der fünfte Teil wird mit einem Rest unverbrauchten Endosperms mit den Schalen abgeworfen, während weitere Alkaloidmengen auf den heranwachsenden und als Saugorgane fungierenden Keimblättchen einen schleimig-wässerigen Belag bilden, der auch nach dem Abwerfen der Schalen auf den entfaltenen Blättchen alkaloidhaltig ist.

---

[1]) Geiger, Arch. d. Pharm. 1901.
[2]) Herder, Arch. d. Pharm. 1906.
[3]) Hooper, Pharm. Journ. 1890, S. 493.

Eine Umwandlung der Endospermalkaloide in Nitrate erfolgt während der Keimung nicht, hingegen wird das vorhandene Brucin in Strychnin übergeführt.

Ein Eindringen von Strychnin aus dem in Auflösung begriffenen Endosperm in die Keimblätter findet nicht statt, in der ersten Zeit des Wachstums bestimmt nicht, da ganz junge Blätter nur Brucin führen.

Die durch das Keimungswasser ins Erdreich gelangenden Alkaloide bilden wahrscheinlich einen Schutz für die Wurzel und den Samen, die die Keimblättchen bedeckende alkaloidhaltige Schicht einen Schutz für die Keimblätter gegen Tierfraß.

Besonders notwendig erscheint ein Schutz der Keimblätter, da diese infolge langsamen Wachstums der Plumula für lange Zeit die einzigen Assimilationsorgane der Pflanze sind.

Die Endospermalkaloide sind als Sekrete aufzufassen.

Im Keimling wird in allen Teilen zunächst Brucin gebildet. Beide Alkaloide bilden sich unabhängig vom Lichte, in den Keimblättchen vor Auftreten des Chlorophyllfarbstoffes.

Die jungen Laubblätter führen Brucin.

Der Alkaloidgehalt der einzelnen Teile ist nachstehender (in Prozenten): Ausgangssamen 2,98, abgeworfene Samenschalen 2,11, junge Keimwurzeln 4,48, ältere Keimwurzeln 3,72, hypokotyle Achsen 2,43, junge noch gelbe Kotyledonen 6,62, ältere grüne Kotyledonen 4,65.

Es enthält (berechnete Durchschnittswerte):

Ein Same	0,0556 g	Gesamtalkaloid
Eine abgeworfene Samenschale	0,0156 g	„
Eine jüngere Keimwurzel	0,018 g	„
Eine ältere Keimwurzel	0,021 g	„
Eine hypokotyle Achse	0,003 g	„
Ein junges Keimblatt	0,0072 g	„
Ein älteres Keimblatt	0,0078 g	„

Ueber die Stammpflanze der chinesischen Droge Tai-tsa-ju.

Von H. Solereder-Erlangen.

(Eingegangen den 8. XI. 1910.)

In dem Handelsbericht der Firma Gehe & Co. 1910, S. 153—160 und Taf. IIa und b werden von Tunmann die anatomischen Verhältnisse der chinesischen Droge Tai-tsa-ju, welche aus Rhizomen, Wurzeln und Stengeln besteht, eingehend geschildert. Tunmann kommt dabei zu dem Resultat, daß die Stammpflanze „mit großer Wahrscheinlichkeit" den Loganiaceen und dann den Loganioideen zugehört; „in Betracht kämen vielleicht die Gattungen Gelsemium und Strychnos, mit mehr Wahrscheinlichkeit aber die Gattung Geniostoma oder Gardneria". Erst nach Abschluß seiner Untersuchung erhielt Tunmann durch die Firma Gehe unvollständiges, mit abgeblühten Inflorescenzen versehenes Herbarmaterial, welches er mir zur Erledigung der Frage nach der Stammpflanze überließ. Außerdem stand mir hierzu das gesamte gleichbeschaffene Herbarmaterial der Firma Gehe zur Verfügung. Das Ergebnis meiner Prüfung lautet nun dahin, daß es sich nicht um eine neue Droge, sondern um die Droge von Gelsemium elegans Benth., einer bekannten chinesischen Arzneipflanze handelt.

Die Untersuchung des Herbarmaterials ergab folgendes. Die Stammpflanze der Droge ist eine holzige, fast kahle, mit den jungen Zweigen windende Pflanze. Das von mir eingesehene, mächtig große Drogenstück der Gehe'schen Sammlung zeigt einen etwa 12 cm dicken Rhizomkopf, von welchem aus nach oben bis 2½ cm dicke und mit dickem hellbraunem und längsfurchigem Kork versehene Sproßachsen und nach unten neben zahlreicheren dünneren einige wurmförmig gebogene, bis 3½ cm dicke, mit dünner Korkschicht bedeckte Wurzeln entspringen. Die Blätter sind gegenständig, gestielt und durch eine Stipularlinie verbunden, die bis 7—10 cm langen und bis 2,5—5 cm breiten Spreiten eiförmig-länglich, ganzrandig, fiedernervig und fast akuminiert (siehe Taf. II b bei Gehe). Von Stipeln ist nichts zu sehen. An den Stipularlinien und über den Insertionsstellen der

Blätter sieht man mitunter kleine harzig aussehende Gebilde, welche sich unter dem Mikroskop als kurzgestielte Drüsenkörper herausstellen, deren Kern von einem Komplex in Richtung der Drüsenachse gestellter Zellen (ohne Leitbündel) gebildet und von einem sezernierenden Palisadenepithel umschlossen wird. Aehnliche Drüsenkörper finden sich am gleichen Ort in verschiedenen sympetalen Familien, wie den Rubiaceen (siehe Solereder, Syst. Anat., Fig. 101 a, S. 503), Apocynaceen, Asclepiadeen, Gentianeen und auch bei den Loganiaceen[1]). Die ziemlich langgestielten Inflorescenzen entspringen zu drei bis fünf (wenn zu vier oder fünf, so zum Teil als seriale Beisprosse) an der Spitze der Sprosse über dem Knoten des obersten, zuweilen rücksichtlich der Spreitengröße reduzierten Blattpaares oder axillär aus den Blättern des nächstunteren Knotens, sind also end- und seitenständig. Sie sind ziemlich locker zymös und bis zweimal dichasisch verzweigt. Die Brakteen sind klein, pfriemlich bis pfriemlich-lanzettlich. Die entwickelten Blüten liegen in unserem Material nur abgeblüht vor. Sie zeigen lediglich die fünf kleinen, eiförmig-lanzettlichen, gekielten und am Rand hellfarbigen und gewimperten Kelchblätter in imbrizierter Deckung und den oberständigen kegelförmigen Fruchtknoten mit einem kurzen Griffelrest. Der Fruchtknoten ist zweiblätterig und zweifächerig; an seiner Scheidewand entspringt in jedem Fach eine kaum gestielte schildförmige, in der Mediane zum Teil längsgefurchte Plazenta, welche in zwei Längsreihen je vier oder mehr, mit einfachem Integument versehene Samenanlagen trägt. Schließlich gelang es, an dem Material doch noch ganz kleine und dann noch zwei größere ($3\frac{1}{2}$ und $4\frac{1}{2}$ mm lange) Blütenknospen, von welchen die letzteren zuerst Fruchtknoten vortäuschten, aufzufinden und damit noch einige andere Blütenverhältnisse festzustellen, welche allerdings zum Teil nur für die Blütenknospe gelten. Die Krone ist verwachsenblätterig, die Kronröhre dabei sehr kurz; die Kronlappen haben eine imbrizierte Aestivation. Die fünf, mit den Kronlappen alternierenden Staubblätter sind unmittelbar über der Kronenbasis inseriert und besitzen kurze Filamente und introrse, längliche, vierfächerige und mit seitlicher Längsspalte sich öffnende Antheren, deren beide

[1]) Bei den Loganiaceen kommen die Drüsenzotten nicht nur bei Strychnos und Fagraea, sondern nach neuer Untersuchung auch bei Gelsemium, und zwar bei G. sempervirens Ait. und G. elegans Benth. vor. Bei Gelsemium sempervirens zeigte mir die Untersuchung eines Vegetationspunktes, daß je eine Drüsenzotte rechts und links von jedem Blatt des Knotens, die Nebenblätter vertretend, auftritt.

Pollensäcke nach unten etwas pfeilförmig auseinanderweichen. Der Pollen hat die gewöhnliche Struktur, eine sehr kleinwabige Exine, drei „meridionale" Furchen und drei „äquatoriale" Keimungsöffnungen. Der Griffel zeigt eine einmalige korkzieherartige Drehung und an seiner Spitze die Narbe in Form einer keulenförmigen Anschwellung. Unter dem aufhellenden und quellenden Einfluß der Javelle'schen Lauge ließen sich die beiden, an der zugekehrten Seite durch die Papillen fest verbundenen Narbenlappen voneinander loslösen und weiter ließ sich an den beiden etwa 1 mm langen Narbenlappen eine weitere, ungefähr $\frac{1}{2}$ mm tiefe Zweiteilung feststellen. Diese „Vierteiligkeit" der Narbe konnte ich übrigens in ihrem deutlichen Anfangsstadium auch schon in einer nur 16 mm langen Blütenknospe beobachten.

Die für die systematische Bestimmung wichtigen anatomischen Verhältnisse hat fast alle schon Tunmann festgestellt. Für die Achse ist in erster Linie das Vorkommen des intraxylären Phloëms hervorzuheben. Durch die Tätigkeit eines inneren Kambiums am Markrand kommt es nach Tunmann im Rhizom[1]) zur Bildung umgekehrt orientierter Leitbündel, welche unter den Loganiaceen von Bölling[2]) für die ältere Achse und das Rhizom von Gelsemium sempervirens Ait., der bekannten nordamerikanischen Heilpflanze, und von Morelle[3]) für eine irrtümlich als „Spigelia dichotoma" bezeichnete afrikanische Pflanze angegeben sind. Der Holzkörper zeigt auf dem Querschnitt älterer Zweige breite Markstrahlen, ein deutliches kleinporiges Ringholz und im Holzzuwachs isolierte weitlumige (Durchmesser bis 0,18 mm) Gefäße von rundem Querschnitt und dickwandiges, dabei ziemlich weitlumiges Holzprosenchym. Die Gefäße haben einfache Perforation und tragen in Berührung mit Holz- und Markstrahlparenchym kleinere, mit Holzprosenchym größere Hoftüpfel. Das Holzprosenchym ist mit relativ großen und zahlreichen Hoftüpfeln versehen. Das Holzparenchym ist untergeordnet entwickelt. Die breiten, in der 2 cm dicken Achse bis zehn Zellen breiten Markstrahlen haben eine außerordentliche Höhe; ihre Zellen sind nicht hoch und nicht

[1]) Die von mir untersuchte Achse mit 2 cm Durchmesser zeigt diese Anomalie — noch ? — nicht.

[2]) Bölling, Beitr. z. Kenntnis einiger alkaloidhaltiger Pflanzen etc., Diss. Erlangen, 1900, S. 35—36.

[3]) Morelle, Histol. comp. des Gelsémiées et Spigéliées, Thèse Paris, 1904, S. 91 (auch in Perrot, Travaux II). Dazu sei bemerkt, daß Spigelia ein amerikanisches Genus ist !

stark radial gestreckt, im Tangentialschnitt ziemlich isodiametrisch. Nur die Zellen der schmalen Markstrahlen sind „stehend". Die Markzellen sind rundlich im Querschnitt und nehmen kleine Interzellularen zwischen sich. Die Rinde enthält im Perizykel einen Ring aus langen weiß- und dickwandigen Bastfasern, welche bei der Verletzung der Zweige seidenartig hervortreten und in den älteren Achsen entsprechend weit auseinandergerückt sind, außerdem, in den älteren Achsen, in ihrem primären und sekundären Teil gelb- und dickwandige, lange oder wenig gestreckte Sklerenchymelemente von größerem Querschnitt, von welchen die ersteren in ihrer Struktur an die Cinchonafasern erinnern, die anderen zuweilen etwas verzweigt sind. Charakteristisch ist auch die Rindenepidermis mit ihrer dicken Außenwand, welche mit keilförmigen, nach innen sich verjüngenden Verdickungsleisten sozusagen auf die Seitenwände übergreift (siehe Tunmann, l. c., Taf. II a, Fig. 5) und die relativ späte, erst an Zweigen von ½ cm Dicke eintretende Korkentwickelung. Diese erfolgt nach Tunmann in der subepidermalen Zellschicht[1]). An dem Achsenstück mit 2 cm Durchmesser war die Korkschicht 4 mm dick und es waren in derselben zwei bis drei durch flache Zellen gebildete Jahrringe[2]) wahrzunehmen. Die Korkzellen erinnern durch Gestalt, Weitlumigkeit, Dünnwandigkeit und Luftgehalt an die Flaschenkorkzellen. Was die Blattanatomie anlangt, so ist zunächst das Mesophyll bifazial und setzt sich aus einem etwa zwei Drittel der Mesophylldicke einnehmenden, unregelmäßig ein- bis dreischichtigen Palisadengewebe und einem ziemlich großlückigen Schwammgewebe zusammen. In den größeren und kleineren Nerven fehlt das Sklerenchym; die kleineren Nerven sind eingebettet. Die oberseitigen Epidermiszellen erscheinen im

---

[1]) An dem von mir untersuchten Zweig von 5 mm Dicke ließ sich der Ort der Korkentstehung nicht mit der wünschenswerten Sicherheit feststellen, da die Oberfläche des Zweiges durch Pilzmyzel angegriffen war. Doch halte ich, da ich direkt über dem Kork Reste der Cuticula gesehen zu haben glaube, epidermale Korkentwickelung nicht ausgeschlossen, umsoweniger, als bei Gelsemium sempervirens nach neuerlicher Untersuchung, in Uebereinstimmung mit Thompson (in Contrib. from the Bot. Laborat. of the University of Pennsylvania II., n. 1, 1898, S. 43, und pl. IX, Fig. 1) und im Gegensatz zu Morelle (l. c., S. 32), das Phellogen in der Epidermis, und zwar nebenher gesagt, dort sehr frühzeitig, schon im 1½ mm dicken Zweig auftritt.

[2]) Von einem „Etagenkork" oder einer diesem ähnlichen Formation (siehe Tunmann l. c.) ist nicht die Rede.

Querschnitt hoch und geräumig; ihre Seitenränder sind bei hoher Einstellung gewellt, bei tieferer mehr geradlinig, ihre Innenwände konvex gegen das Mesophyll vorgewölbt. Die unterseitigen Epidermiszellen haben schwach gewellte Seitenränder und zeigen stellenweise, namentlich in Umgebung der Stomata, deutliche Streifung der Cuticula. Die Spaltöffnungen finden sich nur unterseits und folgen fast ausschließlich dem Rubiaceentypus. Behaarung fehlt fast ganz, mit Ausnahme der einzelligen, stumpfen, papillenartigen bis fingerig gestalteten Deckhaare an den Blütenstielen und den Kelchblatträndern und der oben beschriebenen Drüsenzotten. Fettartige Substanzen finden sich reichlich im Mesophyll, auch in der Stengelepidermis und in den palisadenartigen Epidermiszellen des Fruchtknotens. Das Kalkoxalat tritt in der Achse in Form von Drusen, gewöhnlichen Einzelkrystallen und kleineren verschieden gestalteten Einzelkrystallen auf, von denen die letzten zu mehreren neben einer Druse oder einem großen Einzelkrystall sich in derselben Zelle befinden. In der Rinde der älteren Achsen führen die primären Markstrahlen besonders reichlich Kalkoxalat und treten infolge davon schon dem freien Auge als weiße radiäre Streifen gegenüber dem übrigen braun gefärbten Gewebe hervor. Auch das Blatt enthält in den obersten Schichten des Schwammgewebes Drusen, indes nur in geringer Zahl, außerdem noch ganz kleine Krystallkörper.

Die Zusammengehörigkeit des Herbar- und Drogenmaterials ist durch die anatomische Untersuchung beider festgestellt worden.

Was nun die systematische Stellung der Stammpflanze anlangt, so kann die letztere als sympetale Pflanze mit gegenständigen, durch eine Stipularlinie verbundenen Blättern, mit bikollateral gebautem Leitbündelsystem der Achse, mit imbrizierter Aestivation der Korolle, mit einem Kreis von Staubblättern und mit oberständigem zweifächerigem, eine größere Zahl von Samenanlagen einschließendem Fruchtknoten nur den Loganiaceae-Loganioideae zugezählt werden. In dieser Verwandtschaftsgruppe, deren anatomische Verhältnisse ich seinerzeit ausführlich untersucht habe, kommen schon auf Grund dieser allein nur die beiden Gattungen Gelsemium und Strychnos in Betracht, da nur bei diesen nebeneinander die Hoftüpfelung der Holzfasern und der Rubiaceentypus der Spaltöffnungen auftritt. Die dachige Knospenlage der Krone und die doppelte Zweiteiligkeit der Narbe, zwei für die Tribus der Gelsemieen charakteristische Merkmale beweisen, daß es sich um eine Gelsemiumart handelt.

Der nähere Vergleich mit Material von Gelsemium elegans Benth., welcher mir durch das gütige Entgegenkommen der Direktion des Berliner Botanischen Museums ermöglicht war, zeigte schließlich, daß lediglich Gelsemium elegans Benth. vorliegt. Die Untersuchung der Struktur der nicht dicken Herbarzweige und des Blattes[1]) ergab in allen wesentlichen Punkten eine völlige Uebereinstimmung. Ebenso die vergleichende Prüfung einer 5 mm langen Blütenknospe[2]); die voll entwickelten Blüten besitzen bei Gelsemium elegans, ähnlich wie bei der amerikanischen Art, Gelsemium sempervirens, ziemlich große (etwa 19 mm lange) trichterig-glockige Korollen mit ziemlich langer Röhre und ungefähr in der Röhrenmitte inserierten Staubblättern. Auch die Drüsenzotten und die fingerigen Deckhaare fehlen bei dem Vergleichsmaterial nicht.

Gelsemium elegans Benth. ist, wie schon oben bemerkt wurde, eine alte chinesische Arzneipflanze, welche nach Ford, Ho Kai und Crow bereits im „Pên ts'ao kang mu", der berühmten chinesischen Materia medica aufgeführt ist[3]). Die dort erwähnten Eingeborenennamen, wie auch die anderen in den unten zitierten Abhandlungen des Pharmaceutical Journal genannten, sind andere, als der Name der Gehe'schen Droge[4]). Eine eingehende Untersuchung der Droge auf die wirksamen Substanzen und die physiologische Wirkung steht noch aus. Die wichtigsten älteren Angaben hierüber finden

[1]) Siehe hierüber auch Morelle, l. c., S. 41—42.

[2]) Vergl. die Diagnosen von G. elegans (Syn.: Medicia elegans Gardn. et Champ., Leptopteris sumatrana Bl.) in Walpers, Ann. III, S. 73—74 und in Blume, Museum bot. Lugd.-Batav. I, n. 15, 1850, S. 240 u. Bl. XXXIV.

[3]) Literatur: Ford, Ho Kai and Crow, Notes on Chinese Materia medica, in Pharmaceutical Journal and Transactions, London, 3. ser., XVII, 1886—1887, S. 924—927. Siehe auch: Pharm. Journ., 3. ser., XVI, 1885—1886, S. 95 u. 496; Brandis, Notes on Gelsemium elegans, l. c., 4. ser., XVI, 1, 1903, S. 868; Bretschneider, Bot. Investigation into the materia medica of the ancient Chinese (Bd. III des Botanicon sinicon, herausgeb. von China Branch of the Royal Asiatic Society), Shanghai, nach Just, Jahresber. 1895, II., S. 361; in dem Referat von Tschirch (im Handbuch d. Pharmakognosie, Lief. 10, S. 518—520) über den Inhalt des Pên ts'ao nach Bretschneider ist Gels. elegans nicht genannt.

[4]) Im Pên ts'ao: 1. Kou min; 2. Yeh ko; 3. Tu kên; 4. Hu mêng ts'ao; 5. Twān ch'ang ts'ao; 6. Hwang t'êng; 7. Hwo pa hua. Nach Crow etc.: 8. Ta ch'á yieh têng; 9. Hu muan ch'iang; 10. Fooh-moon-keung (cfr. 9).

sich in der Abhandlung von Ford, Ho Kai und Crow. Nach ihnen ist nur der Wurzelstock mit oder ohne Wurzel[1]) gebräuchlich, der in den Eingeborenen-Drogerien von Hongkong unter dem Namen „Hu muan ch'iang" zu haben ist. Die Droge enthält nach ihnen ein Alkaloid, das verschieden von Gelsemin ist und sich von diesem durch eine charakteristische purpurviolette Färbung mit Mangansuperoxyd und Schwefelsäure unterscheiden läßt. Was die genannten Autoren über die medizinische Verwertung der Droge berichten, stimmt ungefähr mit dem überein, was der Gewährsmann der Firma Gehe bezüglich der Droge Tai-tsa-ju (siehe Tunmann, l. c., S. 153) sagt. Sie wird äußerlich bei Geschwüren, Aussatz usw. angewendet, auch innerlich zuweilen, und ganz besonders bei Giftmorden. Die physiologische Wirkung der Droge ist nach den im Hongkonger Spital gemachten Erfahrungen verschieden von der Wirkung von Gelsemium sempervirens und ähnlich der von Strychnos nux vomica. Dazu soll aus dem Gehe'schen Handelsbericht wiederholt werden, daß in der Droge Tai-tsa-ju (aber nicht im Blatt) zwei Alkaloide gefunden wurden, welche nach einer vorläufigen Mitteilung von Professor Kobert schon in minimalen Mengen äußerst stark wirken und in kurzer Zeit zur Lähmung des Atmungszentrums und zum Tode führen.

Gelsemium elegans hat seine Hauptverbreitung in China[2]), wo es nach dem Pên ts'ao in den Provinzen Tschekiang, Kwangtung, Kwangsi, Sztschwan und Jünnan vorkommt. Die Pflanze findet sich aber nach Prain[3]) auch in Assam und Birma, sowie im malayischen Gebiet (Sumatra), aber nicht in Vorderindien, im Himalaya und im östlichen Hinterindien. Von Gelsemium sempervirens, der amerikanischen Schwesterart, unterscheidet sich Gelsemium elegans neben anderem auf den ersten Blick durch die reichblütigen Infloreszenzen und das Fehlen der zahlreichen und schuppigen Brakteen an den Blütenstielen. Die Blätter von Gels. sempervirens sind gewöhnlich ziemlich schmal und lanzettlich, wenn breiter, so eiförmig-lanzettlich. Die bei Gels. sempervirens relativ spät einsetzende Korkbildung an den Zweigen (siehe oben) und gewisse Merkmale der Blattstruktur dieser Art (stärkere Ent-

[1]) Nach Brandis, l. c., scheinen, gemäß den Angaben eines Sammlers, auch die Blätter giftig zu sein.

[2]) In Diels, Flora von Zentralchina (in Engler, Botan. Jahrb. XXIX, 1901) ist Gels. elegans nicht aufgezählt.

[3]) Pottinger and Prain, Botany of the Kachin Hills etc., in Record Bot. Survey India V, n. 4, 1898, nach Just, Jahresber. 1898, I., S. 538 ff.

wickelung des Palisadengewebes, das fast drei Viertel der Blattdicke einnimmt, Auftreten von Bastfasern in Begleitung der Nervenleitbündel und besonders die Ausscheidungsweise des Kalkoxalats in Form von Bündeln meist stäbchenförmig gestalteter Krystalle in Zellen, die oberwärts vom Holzteil der Nervenleitbündel gelegen sind) lassen die beiden Arten (vergl. die oben angegebenen Merkmale von Gelsemium elegans) auch in sterilem Zustand unschwer auseinanderhalten. Auf die Unterscheidungsmerkmale der Drogen der beiden Arten kann ich leider nicht eingehen, da mir die Droge von Gelsemium sempervirens nicht zur Hand ist und die mir nur zum Teil zugängliche Literatur[1]) hierzu nicht genügt.

Botanisches Institut der Universität Erlangen, November 1910.

Ueber Wismut.

Von L. Vanino und E. Zumbusch.

(Eingegangen den 9. XI. 1910.)

A. Ueber die Darstellung des Wismuthydroxydes.

Um das normale Wismuthydroxyd $Bi(OH)_3$ darzustellen, geht man gewöhnlich vom normalen Wismutnitrat aus, löst es in der Wärme in möglichst wenig Salpetersäure und verdünnt mit Wasser bis eben eine Trübung entsteht. Dann fällt man das Hydroxyd in der Kälte durch Alkali oder Ammoniak. Zweckmäßig verfährt man dabei, um die Bildung basischen Salzes zu vermeiden, so, daß man die Wismutlösung in die Kalilauge einfließen läßt. Trotz mehrfacher Versuche konnten wir hingegen auf diese Weise nicht zu einem salpetersäurefreien Präparate gelangen. Wir unter-

---

[1]) Rothrock, Internal cambium ring in Gels. sempervirens, in Am. Naturalist XXIX, 1885, S. 504. Seiberling, Structure of Gelsemium, in Americ. Journ. of Pharm. LXX, 1898, n. 8. Thompson, l. c., 1898; Bölling, l. c., 1900. Sayre, Gelsemium, in Drugg. Circ. and Chem. Gazette XLV, 1901, S. 244. Morelle, l. c., 1904. Holm, Gels. sempervirens, in Merck's Report XVII, 1908, S. 86. — Bezüglich der Lokalisation der wirksamen Stoffe siehe: Elfstrand, in Upsala Universitets Arsskrift 1895. Sauvan, in Journal de botanique 1896. Bölling, l. c., 1900.

suchten daraufhin auch Kahlbaum'sches Wismuthydroxyd und konnten hier ebenfalls Salpetersäure deutlich nachweisen. Abegg[1]) und Kraut-Gmelin[2]) bemerken, daß das Hydroxyd auf diese Weise, sei es nun aus Nitrat oder Chlorid dargestellt, immer wechselnde Mengen basischen Salzes enthält.

Im Jahre 1900 ist es jedoch Tibault[3]) gelungen, auf anderem Wege ein reines Präparat darzustellen. Er gibt folgende Vorschrift an:

20 g Wismutnitrat werden in 30 g Glyzerin von 30° Bé. und 100 ccm Aqua destillata gelöst, diese Lösung in überschüssige Kalilauge eingetragen und dann Schwefelsäure bis zur schwach alkalischen Reaktion zugesetzt. Der Niederschlag ist gelatinös. Es wird dekantiert und so lange mit Wasser neu aufgefüllt bis die Waschwasser nur durch Spuren von Rückständen zeigen.

Diese Vorschrift prüften wir nach. Da die Anwendung überschüssiger Kalilauge gefordert wird, über die Menge und Konzentration derselben, die nach unserer Ansicht besonders in Betracht kommt, aber keine näheren Angaben gemacht wurden, stellten wir Versuche mit verschiedenen Kalimengen an. Nach der Formel: $Bi(NO_3)_3 . 5\,H_2O + 3\,KOH = Bi(OH)_3 + 3\,KNO_3 + 5\,H_2O$ bedürfen 20 g Wismutnitrat 6,95 g Aetzkali zur Neutralisation. Das käufliche Wismutnitrat ist jedoch immer etwas in Zersetzung begriffen und enthält dann freie Salpetersäure, so daß es auch in unserem Falle erst durch 8 g Aetzkali neutralisiert werden konnte. Mit dieser Menge unternahmen wir es zunächst den Versuch auszuführen, doch zeigte sich, daß 8 g Aetzkali nicht imstande waren die Bildung basischer Salze zu verhindern; das gefällte Wismuthydroxyd gab in einer intensiven Braunfärbung noch deutlich die Reaktion auf Salpetersäure. Auch mit 10 g und 11 g Aetzkali hergestellte Präparate waren nicht ganz frei davon. Die Reindarstellung bereitet demnach Schwierigkeiten, doch ist sie uns immerhin bei Anwendung eines sehr großen Ueberschusses, z. B. von 22 g Aetzkali, gelungen.

Um aber auf eine einfachere und sichere Weise reines Wismuthydroxyd zu erhalten, lag der Gedanke nahe, die schon oft mit Vorteil verwendete, zuerst von Vanino und Hauser[4]) dargestellte Wismutnitrat-Mannitlösung zu diesem Zwecke zu benützen.

---

[1]) Abegg III., 3, S. 657.
[2]) Kraut-Gmelin III., 2, S. 956.
[3]) Tibault, Pharm. Chim. 559 (1900) C. B. I 165 (1901).
[4]) Vanino u. Hauser, Ztschr. f. anorg. Chem. 28, 210.

Eine Wismutnitrat-Mannitlösung, die 20 g Wismutnitrat mit 7,5 g Mannit in 100 ccm Wasser gelöst enthielt, wurde daher in einen großen Ueberschuß eiskalter Kalilauge, von 22 g Aetzkali in 100 ccm Wasser, eingetragen und dann vorsichtig mit verdünnter Schwefelsäure bis zur schwach alkalischen Reaktion versetzt. Das gefällte Hydroxyd wurde hierauf an der Pumpe scharf abgesaugt und bis zur neutralen Reaktion mit kaltem Wasser ausgewaschen. Es erwies sich frei von Salpetersäure. Auch 11 g Aetzkali haben noch genügt, um ein reines Präparat zu erhalten. Bei Anwendung von 8 g Aetzkali konnte diese Menge, obwohl sie zur Neutralisation hinreichte, auch in diesem Falle die Bildung basischen Salzes nicht mehr vollständig verhindern, was sich durch die Reaktion auf Salpetersäure in einer schwachen Rosafärbung erkennbar machte.

Bei einer Zusammenstellung der erhaltenen Resultate ergab sich demnach:

20 g Wismutnitrat zeigten bei der Reaktion auf Salpetersäure mit $FeSO_4$ und konzentrierter H_2SO_4 nach der Fällung

mit	in Glyzerin:	in Mannit:
8 g Aetzkali	deutliche Braunfärbung	schwache Rosafärbung
11 g Aetzkali	amethystrote Färbung	keine Färbung
22 g Aetzkali	keine Färbung	keine Färbung

Nach diesen mit dem gleichen Resultate öfter wiederholten Untersuchungen erscheint uns diese neue Methode, mit Hilfe von Mannit Wismuthydroxyd darzustellen, auch bei Anwendung von weniger überschüssigem Aetzkali größtmöglichste Reinheit des Präparates zu bedingen und zugleich vor der Glyzerinlösung den Vorzug einer leichteren und angenehmeren Handhabung zu besitzen.

B. Notiz zur Darstellung des Wismutoxyduls.

Ueber das Wismutoxydul findet man in der Literatur sehr verschiedene Ansichten verbreitet. Während eine Reihe von Forschern wie Schneider[1]), Herz und Guttmann[2]), Tanatar[3]) in neuerer Zeit noch für die Existenz eines Wismutsuboxydes eingetreten sind und verschiedene Methoden zu seiner Darstellung angegeben haben, erfuhren sie durch Heintz[4]),

[1]) Pogg. Ann. 88, 89—91 (1895).
[2]) Z. an. Chem. 53, 63 (1907).
[3]) Z. an. Chem. 27, 437.
[4]) Pogg. Ann. 63, 55 (1844).

Hartl[1]) sowie Vanino und Treubert[2]) eine Widerlegung. Letztere Forscher behaupten nach eingehender Prüfung der angegebenen Vorschriften, daß nach diesen sämtlichen Methoden kein Wismutoxydul, sondern ein Gemenge von Wismut und Wismutoxyd entsteht.

In den Kreis dieser Betrachtungen wurde bis jetzt eine von Ad. Joworososki[3]) veröffentlichte Mitteilung über das Wismutoxydul noch nicht mit einbezogen, und sie sei deshalb hier kurz erwähnt. Joworososki bereitet das Wismutoxydul durch Erwärmen einer Lösung von 3 g Ferrosulfat, 4 g Seignettesalz, 5 g Natriumhydrat in 40 g Wasser mit 1 g Wismutsubnitrat. Nach dem Auswaschen mit Wasser hinterbleibt auf dem Filter, nach seiner Angabe, das Wismutoxydul als schwarzbräunliches Pulver. Diesem will der genannte Chemiker außerdem eine sonderbare Anwendung verschaffen. Um nämlich Fluß- oder Brunnenwasser zu reinigen, setzt er demselben so viel gesättigtes Bromwasser zu, daß es nach ½ Stunde noch Bromgeruch aufweist. Beim Behandeln des bromhaltigen Wassers mit basischem Wismutsulfit soll dann die nach der Formel:

$$(BiO)_2SO_3 + Br + H_2O = (BiO)_2SO_4 + 2\,HBr$$

entstehende Bromwasserstoffsäure durch Wismutoxydul in folgender Weise beseitigt werden:

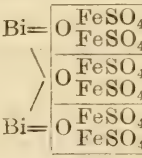
$$4\,HBr + 6\,BiO = 4\,BiOBr + 2\,H_2O + Bi_2.$$

Nach unserer Meinung ist die Reinigung des Wassers unter Verwendung von Brom und Wismutsalzen in mehrfacher Hinsicht durchaus zu verwerfen und auf die genannte Art und Weise erscheint sie geradezu unmöglich, da das von Jaworososki zu diesem Zwecke benutzte Wismutoxydul trotz sorgfältiger Versuche nicht erhalten werden konnte. Wir mischten 4 g Seignettesalz mit 1 g Wismutsubnitrat und gaben 5 g Natriumhydrat in 40 g Wasser hinzu, wodurch eine klare Lösung entstand. Zu dieser fügten wir unter Erwärmen eine Lösung von 3 g Ferrosulfat. Der sich bildende schwarzbraune Niederschlag wurde sofort an der Pumpe scharf abgesaugt und einen ganzen Tag lang mit Wasser gewaschen bis das Filtrat schließlich eisenfrei war. Aus dem Niederschlag jedoch war das Eisen noch keineswegs entfernt. Daher wurde er dreimal mit je 150 ccm Wasser aufgenommen und wieder abfiltriert, aber das Eisen blieb im Niederschlag. Auch

[1]) Diss. 1906.
[2]) Ber. 31, 1113 u. 2267. Diss. 1909.
[3]) Pharm. Ztschr. f. Rußl. No. 22, 1896.

durch ein dreimaliges Auskochen des Niederschlages mit 150 ccm Wasser konnte das Eisen nicht entfernt werden, nur schied sich hierbei das rotbraune Ferrihydroxyd im Becherglase etwas besser von dem schwereren schwarzen Wismutpulver, so daß es durch Dekantieren teilweise entfernt werden konnte; doch zeigten auch fortgesetzte Versuche immer wieder ein stark durch Eisen verunreinigtes Präparat, so daß wir annehmen müssen, daß Jaworososki sicher kein reines Wismutoxydul vor sich hatte.

Wir versuchten auch molekulare Mengen von Wismutoxyd und Ferrosulfat nach folgendem Formelbild zur Reaktion zu bringen:



Es wurden 0,46 g Bi_2O_3 in möglichst wenig Salpetersäure gelöst, ca. 6 g Aetznatron in 40 g Wasser und 2,3 g Seignettesalz zugegeben, daß eine klare Lösung entstand und mit einer Lösung von 1,67 g $FeSO_4.7\,H_2O$ ein schwarzbrauner Niederschlag gefällt. Dieser wurde sofort an der Pumpe scharf abgesaugt und mit sehr viel Wasser gewaschen. Mit der Zeit erhielten wir wieder ein eisenfreies Filtrat, aus dem Niederschlag war aber auch bei diesem Versuche das Eisen weder durch Aufschlemmen in kaltem und heißem Wasser, noch auch durch Auskochen mit Ammonkarbonat zum Verschwinden zu bringen.

Unter diesen Umständen erschien es, da mehrfache Versuche auch mit geringeren Mengen das gleiche Resultat ergaben, aussichtslos, ein reines Präparat zu erhalten, und so hat auch Jaworososki unserer Ansicht nach niemals ein einheitliches chemisches Individuum in der Hand gehabt, sondern ein Gemisch, in welchem die einwandfreie Charakterisierung eines Körpers nicht möglich ist.

Mitteilungen aus dem pharmazeutischen Institut
der Universität Breslau.

22. Ueber Dihydroberberin.

Von J. Gadamer.

(Eingegangen den 9. XI. 1910.)

Im Jahre 1901 habe ich in diesem Archiv[1]) mitgeteilt, daß das Berberin eine quartäre Base ist, und 1902[2]) gezeigt, daß die freie Base, das Berberiniumhydroxyd, leicht in eine tautomere Form übergeht, die ich wegen ihres Aldehydcharakters als Berberinal bezeichnet habe. In einer späteren Mitteilung[3]) habe ich außer der Aldehydform für diese Pseudobase noch die Carbinolform als zulässig angeführt. Eine weitere Abhandlung in diesem Archiv[4]), welche sich an einen Aufsatz über die Konstitution der Ammoniumbasen anschließt, bringt ausführlichere Mitteilung über die schon im Jahre 1902 durchgeführte Spaltung des Berberinals durch Natriumhydroxyd in Oxyberberin und Dihydroberberin im Sinne der Gleichung:

$$\underset{\text{Berberinal}}{2\,C_{20}H_{19}NO_5} + H_2O = \underset{\text{Oxyberberin}}{C_{20}H_{17}NO_5} + \underset{\text{Dihydroberberin}}{C_{20}H_{19}NO_4} + 2\,H_2O$$

Alkylderivate des Dihydroberberins sind dann von M. Freund[5]) durch Behandlung des Berberinals oder von Berberinsalzen mit Grignard's Reagens dargestellt worden, ebenso auf meine Veranlassung von E. Steinbrecher[6]) in den Jahren 1906—1908. Bei diesen Untersuchungen hatte ich Gelegenheit, die Eigenschaften der Alkyldihydroberberine kennen zu lernen und mit dem von mir entdeckten Dihydroberberin zu vergleichen. Sie zeigten mit letzterem die größte Aehnlichkeit: sie waren wie Dihydroberberin gelb gefärbt und neigten, namentlich als freie Basen, sehr zur Oxydation zu Alkylberberinen, wie ich dies für Dihydroberberin beschrieben habe.

[1]) 239, 648.
[2]) Chem.-Ztg. 1902, I., 291.
[3]) Ebenda 1902, I., 385.
[4]) 243, 31 (1905).
[5]) Ber. 37, 4673—79 (1904).
[6]) Diss., Breslau 1908.

Die Existenz des Dihydroberberins schien damit sichergestellt, wenn es noch eines besonderen Beweises bedurft hätte. Der Verlauf der Reaktion und die von Berberin und Tetrahydroberberin abweichenden Eigenschaften des Dihydroberberins ließen einen Zweifel nicht aufkommen. Auffällig war jedoch, daß das Dihydroberberin in seinem Schmelzpunkt 162—164° nur wenig von dem des Tetrahydroberberins (166°) abwich. Nun hat Decker[1]) bei der Einwirkung von Natronhydrat auf Chinolinjodmethylat konstatiert, daß entgegen seiner ersten Annahme nicht gleiche Molekeln n-Methylchinolon und n-Methyl-Dihydrochinolin, sondern auf zwei Molekeln n-Methylchinolon eine Molekel n-Methyl-Tetrahydrochinolin gebildet werden nach der Gleichung:

$$3\,C_9H_7N.CH_3J + 3\,NaOH = 2\,C_{10}H_9NO + C_{10}H_{13}N + 3\,NaJ + H_2O.$$

Aus diesem Verhalten des Chinolinjodmethylats schloß F. Faltis, daß meine Beobachtungen beim Berberin möglicherweise irrtümliche gewesen sein könnten und die Umwandlung des Berberins unter dem Einfluß von Natronhydrat wie beim Chinolinjodmethylat zu zwei Molekeln Oxyberberin und einer Molekel Tetrahydroberberin führen möchte. In einer ausgezeichneten Studie über die Konstitution des Berberins, sowie über einige Abkömmlinge desselben[2]), in welcher er unter anderem den noch ausstehenden experimentellen Nachweis der Stellung der beiden Methoxylgruppen des Berberins erbringt, kommt nun Herr Faltis zu dem Schluß, daß das Dihydroberberin in der Tat nicht existiere und das von mir beschriebene Dihydroberberin nur ein durch eine Verunreinigung gelb gefärbtes Tetrahydroberberin gewesen sei, so daß also das Berberin sich Alkalihydroxyd gegenüber genau so verhalte, wie oben für das Chinolinjodmethylat angegeben ist:

$$3\,C_{20}H_{19}NO_5 = 2\,C_{20}H_{17}NO_5 + C_{20}H_{21}NO_4 + H_2O.$$

Herr Faltis hält sich zu dieser Annahme für berechtigt, obwohl er zugeben muß, daß das „sogenannte" Dihydroberberin sich von dem reinen Tetrahydroberberin (r-Canadin) „durch seine bedeutend leichtere Ueberführbarkeit in Berberin[3]) (schon beim Trocknen des Chlorhydrates bei 100° zum größten Teil) und durch

---

[1]) Ber. 36, 2568—72 (1903).

[2]) Monatsh. f. Chem. 31, 557 (1910).

[3]) An anderer Stelle sagte Faltis (l. c. 569): Die leichte Oxydierbarkeit des Hydroberberins, besonders in alkalischer Lösung, betont auch Gadamer.

den Gehalt des Chlorhydrats an Krystallwasser, den auch Gadamer angibt, unterscheidet". Im nachstehenden mögen die Gründe, welche Herr Faltis für seine Annahme ins Feld führt, im Auszuge als Thesen angeführt und in Antithesen auf ihren Wert geprüft werden.

1. These. Ein Gemenge von reinem Tetrahydro- und Oxyberberin zeigt bei der Aufarbeitung genau dasselbe Verhalten, wie es Gadamer für die Trennung von Dihydro- und Oxyberberin angibt. Das Verhältnis von Hydro- zu Oxyberberin ist immer annähernd wie 1 : 2.

Antithese. Da Tetrahydroberberin wie Dihydroberberin eine tertiäre Base ist, muß natürlich das Verhalten bei der Aufarbeitung dasselbe sein, da die Trennung der Hydrobase von der Oxybase darauf beruht, daß Oxyberberin bei Gegenwart von Wasser nicht mehr zur Salzbildung befähigt ist, infolgedessen also bei der Behandlung des Reaktionsproduktes mit angesäuertem Wasser ungelöst zurückbleibt. Spurenweise bleibt allerdings etwas Oxyberberin den Hydroberberinen beigemengt. Das von Faltis gefundene Verhältnis 1 : 2 ist nicht beweisend, denn die quantitative Isolierung des Oxyberberins macht keine Schwierigkeiten, während das Dihydroberberin wegen seiner leichten Oxydierbarkeit bei der Aufarbeitung zu einem guten Teil in Berberin zurückverwandelt wird. Wäre die von Faltis angegebene Reaktionsgleichung richtig, so hätte er bei Anwendung von 9 g Berberinsulfat 4,9 g Oxyberberin erhalten müssen, während er nur 3,4 g erhielt, was ziemlich genau der nach meiner Reaktionsgleichung berechneten Menge von 3,65 g entspricht. Aber selbst wenn sein Befund 4,9 g erreicht oder gar überschritten hätte, würde das nichts beweisen, da sich beim Erwärmen an der Luft durch Oxydation des Dihydroberberins fortwährend Berberin zurückbildet. Bei genügend langem Erhitzen unter Luftzutritt würde also Oxyberberin allein entstehen können.

2. These. Dihydroberberin schmilzt nach Gadamer bei 162—164°, während Tetrahydroberberin bei 167,5—168,5° schmilzt. Faltis fand stets einen tieferen und unscharfen Schmelzpunkt (ca. 135—155°). Ein Mischschmelzpunkt mit gleich viel Tetrahydroberberin gab keine Depression.

Antithese. Die von mir seit 1902 aufbewahrten Dihydroberberine (zwei Präparate aus Aether) schmelzen jetzt noch bei 162—164°. Allerdings zeigt sich im Schmelzröhrchen, daß der obere, der Luft ausgesetzte Teil schon bei 130—135° anfängt sich zu verändern, während der untere, geschütztere Teil glatt den

obigen Schmelzpunkt aufweist. Es ist also wohl denkbar, daß bei Anwendung einer sehr niedrigen Schicht nur ein unscharfer Schmelzpunkt gefunden wird. Mischschmelzpunktbestimmungen haben nur dann Wert, wenn die Mischung der Substanzen durch Auflösen und Auskrystallisieren bewerkstelligt wird. Immerhin bleibt es auffällig[1]), daß Dihydroberberin fast denselben Schmelzpunkt besitzt, wie Tetrahydroberberin. Zwei frisch dargestellte, aus Alkohol umkrystallisierte Präparate schmolzen sogar erst bei 164—166° und 165—167°. Es lag daher die Möglichkeit vor, daß Dihydroberberin beim Schmelzen durch Autoxydation und Reduktion in Berberin und Tetrahydroberberin übergehe und dadurch etwa der Schmelzpunkt des Tetrahydroberberins resultiere. Es wurde daher eine größere Menge aus Alkohol krystallisierter Base im Wasserstoffstrome erhitzt. Die Base begann erst bei 169—170° zu schmelzen und war bei 175° völlig geschmolzen. Bei der Ueberführung in das Chlorhydrat ergab sich, daß unverändertes Dihydroberberin vorlag. Dihydroberberin kann also sogar bei etwas höherer Temperatur als Tetrahydroberberin schmelzen.

3. These. Die Krystalle des Dihydroberberins aus Alkohol, in dem es ungefähr dasselbe Löslichkeitsverhältnis aufweist wie Tetrahydroberberin, verhalten sich im Polarisationsmikroskop wie Tetrahydroberberin.

Antithese. Dihydroberberin ist schwerer löslich in Alkohol als Tetrahydroberberin. Wäre es ein unreines Tetrahydroberberin, so müßte es leichter löslich sein. Im Polarisationsmikroskop zeigen Dihydroberberin und Tetrahydroberberin insofern Uebereinstimmung als die Auslöschungsrichtung dieselbe ist, nämlich parallel zur Längsausbildung der Krystalle. Dasselbe Verhalten zeigen aber Tausende anderer Körper. Ein exakter Vergleich auf krystallographischem Wege hat sich bisher nicht ermöglichen lassen, da das Dihydroberberin bisher nur in zwar ansehnlichen, pfeilspitzen- oder wetzsteinförmigen, aber nicht ausgebildeten Krystallen erhalten werden konnte. Langsame Krystallisation ist wegen der leichten Oxydierbarkeit nicht anwendbar. Tetrahydroberberin läßt sich leicht durch langsame Krystallisation in meßbaren Krystallen gewinnen, ohne daß eine Oxydation zu Berberin dabei stattfände.

---

[1]) Vergl. Ber. 42, 1113, wo M. Freund für Dihydro- und Tetrahydrochinoline identische oder doch sehr naheliegende Siedepunkte mitteilt.

4. These. Bei der Oxydation mit alkoholischer Jodlösung bindet Dihydroberberin ebenso wie Tetrahydroberberin vier Atome Jod und geht dabei in Berberin über.

Antithese. Ueber die Oxydation mit alkoholischer Jodlösung habe ich mich in diesem Archiv[1]) eingehend verbreitet. Ich habe festgestellt, daß die guten Resultate in quantitativer Hinsicht, die bei der Oxydation von Hydroberberin (Canadin), Corydalin, Corybulbin etc. erzielt werden, darauf zurückzuführen sind, daß freier Jodwasserstoff entsteht. Wo dies nicht der Fall ist (z. B. Corycavin), wird vom Alkohol allein eventuell mehr Jod verbraucht als in den genannten Beispielen durch Oxydation der Alkaloide gebunden wird. Im vorliegenden Falle wird bei Dihydroberberin nur eine Molekel freier Jodwasserstoff, bei Tetrahydroberberin aber werden drei Molekeln gebildet. Infolgedessen ist bei ersterem der Verbrauch von Jod durch Alkohol beträchtlich, bei letzterem gering.

Schlußfolgerung: Wie man sieht, bleibt von den Gründen, auf welchen Herr Faltis seine Ansicht über die Nichtexistenz des Dihydroberberins aufbaut, nur wenig übrig, während die Verschiedenheiten des Dihydroberberins vom Tetrahydroberberin in seiner ungemein leichten Oxydierbarkeit und dem Krystallwassergehalt des Chlorhydrates bestehen bleiben. Das sind Tatsachen von großer Beweiskraft; denn es ist einfach undenkbar, daß ein Tetrahydroberberin durch eine Verunreinigung, die nach der Darstellungsweise nur geringfügig sein könnte, in seinen Eigenschaften so von Grund aus verändert würde, daß beispielsweise das prachtvoll mit mehreren Molekeln Wasser krystallisierende Chlorhydrat durch bloßes Trocknen in Berberinchlorid verwandelt werden könnte, während ein mit dieser „hypothetischen Verunreinigung" nicht behaftetes Tetrahydroberberinchlorhydrat stets krystallwasserfrei krystallisieren und beim Trocknen völlig beständig sein sollte.

Ich hätte mich daher vielleicht mit der vorstehenden Abwehr begnügen können, habe es aber doch vorgezogen, nach weiteren Stützpunkten für die Existenz des Dihydroberberins zu suchen, wobei ich von vornherein als nicht beweiskräftig die früher ausgeführte Analyse der freien Base ausgeschieden habe. Es mußte sich aber leicht beweisen lassen, ob mein Dihydroberberin nur ein

[1]) 240, 26 ff. (1902).

durch eine Verunreinigung gelb gefärbtes Tetrahydroberberin sei oder nicht. Wie ich früher[1]) gezeigt habe, läßt sich letzteres mit mit Hilfe von d-Bromkampfersulfosäure leicht in d- und l-Canadin spalten. War Dihydroberberin nur unreines Tetrahydroberberin, so mußte es sich ebenfalls in d- und l-Canadin überführen lassen, während Dihydroberberin, da es kein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthält, nicht zerlegbar sein kann.

Mein Dihydroberberin war nun in der Tat nicht spaltbar. Um dem Einwand vorzubeugen, daß die hypothetische Verunreinigung die Spaltbarkeit verhindere, habe ich dann ein Gemisch aus gleichen Teilen Di- und Tetrahydroberberinchlorhydrat mit d-Bromkampfersulfosäure behandelt und mühelos die Ueberführung des letzteren in d- und l-Canadin erreicht.

Ferner habe ich die Jodmethylate des Di- und Tetrahydroberberins dargestellt und verglichen. Durch die Ueberführung in das Jodmethylat mußten die labilen Eigenschaften des Dihydroberberins aufgehoben werden, da eine Oxydation zu Berberin nicht mehr möglich sein konnte. Die beiden Jodmethylate sind nun, wie erwartet, gänzlich verschieden. Andere chemische und physikalische Unterschiede des Dihydroberberins vom Tetrahydroberberin werden im experimentellen Teil Berücksichtigung finden. An dieser Stelle sei nur noch hervorgehoben, daß sich Dihydroberberinchlorhydrat von Tetrahydroberberinchlorhydrat sowohl durch Krystallisation, als auch durch fraktionierte Ausschüttelung trennen läßt. Endlich ist Dihydroberberin physiologisch sehr viel wirksamer als das Tetrahydroberberin, wie nach den von M. Freund[2]) über die Alkylderivate gemachten Mitteilungen erwartet werden konnte.

In einem weiteren Abschnitte seiner Arbeit wendet sich Herr Faltis gegen meine Auffassung[3]), daß im Berberin die doppelte Kohlenstoffbindung des Pyridinringes die chromophore Gruppe sei. Inwieweit dieser Einwand berechtigt ist, werde ich in einer späteren Mitteilung über das Oxyberberin erörtern. Zurzeit kann ich nur soviel sagen, daß ich im Gegensatz zu Faltis nach seiner Methode (Kochen des Oxyberberins mit Eisessig und Zinkstaub) kein „schneeweißes" Oxyberberin habe erhalten können.

---

[1]) Dieses Archiv 239, 648 ff. (1901).
[2]) Ber. 40, 2613 (1907).
[3]) Dieses Archiv 243, 58.

Experimenteller Teil.

Dihydroberberin und sein Chlorhydrat.

9 g Berberinsulfat werden mit 100 ccm Wasser und 50 ccm Natronlauge von 30% unter Ergänzung des verdampfenden Wassers auf dem Wasserbade erwärmt, bis die zunächst zusammengeflossene Base anfängt zähe zu werden. Die zähe Masse wird herausgenommen, nach dem Erkalten, wobei sie spröde wird, zerrieben und dann noch ein bis zwei Stunden mit der Lauge weiter erhitzt. Nach dem Verdünnen mit Wasser wird der sandige Niederschlag abgesogen, darauf mit etwa ¼ l Wasser unter Zusatz von 25 g Salzsäure (oder verdünnter Schwefelsäure) auf dem Wasserbade erwärmt, heiß abgesogen und mit heißem, angesäuertem Wasser ausgewaschen bis das Filtrat nahezu farblos abläuft.

Die saure Lösung, welche neben unverändertem Berberin das Dihydroberberin enthält, wird mit Natriumbikarbonat alkalisiert und sofort mit reichlich Aether (1,5—2,0 l) ausgeschüttelt. Dieser nimmt neben Spuren von Oxyberberin nur das Dihydroberberin, aber kein Berberin auf. Die ätherische Lösung wird dann wiederholt mit stark angesäuertem Wasser ausgeschüttelt, wobei das Oxyberberin im Aether gelöst bleibt. Die so erhaltene Salzlösung wird dann von neuem mit Natriumbikarbonat und Aether behandelt und endlich aus der ätherischen Lösung durch wiederholtes Schütteln mit je 25 ccm stark salzsaurem Wasser (am besten $^n/_1$ Salzsäure) das Dihydroberberin als Chlorhydrat gewonnen. Aus der Lösung krystallisiert das Salz sofort aus; doch macht die Trennung vom Aether keine Schwierigkeit. Die fast breiförmigen Ausschüttelungen werden zur Verjagung des gelösten Aethers auf dem Wasserbade erwärmt, wobei sich das Salz sehr leicht auflöst (schon bei etwa 40°). Beim Erkalten krystallisiert das Chlorhydrat fast vollständig wieder aus; die Krystalle der ersten Ausschüttelung sind etwas gelber (bis dichromatgelb) gefärbt als die der zweiten und dritten (zitronengelb). Durch nochmalige Behandlung mit Natriumbikarbonat und Aether etc. wird aber auch die erste Ausschüttelung zitronengelb erhalten.

Die Ausbeute betrug 3,3 g Oxyberberin und fast 3 g Dihydroberberinchlorhydrat, von letzterem also erheblich mehr als Faltis bei Anwendung der gleichen Menge Berberinsulfat erzielt hat. Nach meiner Reaktionsgleichung (s. o.) berechnen sich 3,65 g Oxyberberin und 4,4 g Dihydroberberinchlorhydrat + 3 aq. Nach Faltis würden sich 4,9 g Oxyberberin und 3 g Dihydroberberinchlorhydrat berechnen. Obwohl das angegebene Verfahren sicher

sehr erhebliche Verluste an Dihydroberberin zur Folge hat, beträgt die Ausbeute also immer noch die von Faltis berechnete. Aus 30 g wasserfreiem Berberinchlorid wurden 10,5 g Oxyberberin (ber. 14,1 g) und 9,8 g reines Dihydroberberinchlorhydrat (ber. 17,3 g) gewonnen.

Der Ersatz des in der früheren Vorschrift benutzten Ammoniaks durch Natriumbikarbonat ist vorteilhaft.

Zur Gewinnung der freien Base werden 1,5 g Dihydroberberinchlorhydrat in lauwarmem Wasser gelöst und allmählich zu einem Ueberschuß von gesättigter Natriumbikarbonatlösung und etwa 1 l Aether unter jedesmaligem Umschütteln hinzugegeben. Die Aetherlösung wird durch ein Natriumsulfatfilter filtriert, mit 75 g absolutem Alkohol versetzt und sofort durch Destillation vom Aether nahezu völlig befreit. Die verbleibende Alkohollösung der Base läßt beim Abkühlen fast 1 g Base in grünlich gelben Krystallen vom Schmelzpunkt 164—166° ausfallen. Die Krystalle bilden speerspitzenartige Gebilde mit Streifung oder auch Wetzsteine. Aus absolutem Alkohol umkrystallisiert, werden sie in derselben Form und Farbe und mit demselben Schmelzpunkte wieder erhalten. Nach Faltis soll das Dihydroberberin in Alkohol etwa dieselbe Löslichkeit besitzen wie das Tetrahydroberberin. Das ist nicht ganz richtig. Dihydroberberin ist in absolutem Alkohol sowohl in der Kälte, als auch in der Wärme mit schwach grünlicher Fluoreszenz schwerer löslich, wie nachstehende Zahlen lehren. Eine heiß bereitete 1%ige Lösung schied beim Abkühlen auf Zimmertemperatur innerhalb 24 Stunden bei Dihydroberberin 70%, bei Tetrahydroberberin 60% der gelösten Base aus. Die Mutterlauge von Dihydroberberin enthält aber kaum noch Dihydroberberin, sondern fast nur noch Berberin[1]), wie die Aufarbeitung als Chlorid erkennen ließ. Die Mutterlauge des Tetrahydroberberins hingegen gab beim Verdunsten unverändertes Tetrahydroberberin. Man kann also sagen, daß Dihydroberberin in kaltem Alkohol fast unlöslich ist.

Diese Tatsache neben der leichten Oxydierbarkeit hat bisher die Erzeugung meßbarer Krystalle verhindert.

Gerade entgegengesetzt ist die Löslichkeit der Chlorhydrate. Beide sind in kaltem Wasser namentlich bei Gegenwart von freier Salzsäure sehr schwer löslich. Dihydroberberinchlorhydrat löst

[1]) Anm. Um die Oxydation möglichst hintanzuhalten, wurde der Luftsauerstoff im Exsikkator durch alkalische Pyrogallollösung absorbiert. Die tatsächlich erhebliche Oxydation tritt daher schon beim Auflösen in Alkohol ein.

sich aber schon bei gelindem Erwärmen leicht auf. Das Tetrahydroberberinchlorhydrat löst sich erst bei höherer Temperatur und braucht ein mehrfaches Volumen Wasser zur Lösung wie die gleiche Menge der Dihydroverbindung. Beide Salze lösen sich beim Kochen in Chloroform; die Dihydroverbindung scheidet sich beim Erkalten in glänzenden, gelben, feinen Nadeln wieder aus und verwandelt dabei die Lösung in einen Brei, während die Tetrahydroverbindung sich erst beim Verdunsten des Chloroforms an den Wandungen des Reagenzglases ausscheidet.

Der Krystallwassergehalt des Dihydroberberinchlorhydrats wurde von mir früher zu 3 Mol. angegeben. Faltis hat 14,6—15,5% gefunden. Für 3 H_2O berechnen sich 12,64, für 4 H_2O 16,17%. Ein aus dem Jahre 1901 stammendes Präparat enthielt 12,90%. Ein jetzt dargestelltes sehr reines Präparat wies folgenden Wassergehalt auf:

0,3962 g verloren im Vakuumexsikkator 0,0625 g = 15,8%.

Da sich für 4 Molekeln H_2O 16,17% berechnen, so dürfte das Dihydroberberinchlorhydrat in der Tat die Zusammensetzung $C_{20}H_{19}NO_4.HCl + 4\,H_2O$ besitzen. Jedoch erregt es den Anschein, als ob eine Molekel Wasser sehr leicht (selbst im Exsikkator) wieder aufgenommen würde.

Die basischen Eigenschaften des Dihydroberberins sind etwas geringer als die der Tetraverbindung. Wenn man eine ätherische Lösung der letzteren mit salzsäurehaltigem Wasser ausschüttelt, so entsteht fast momentan eine breiförmige Masse, deren Trennung vom Aether einige Schwierigkeiten macht. Der Aether enthält schon nach einmaliger Ausschüttelung keine nennenswerten Mengen der Base mehr. Als aber die ätherische Lösung der freien Base aus 6 g dichromatgelben Dihydroberberinchlorhydrates mit 20 ccm $^n/_1$ Salzsäure (berechnet sind nur 14 ccm) ausgeschüttelt wurde, wurden nur 2,3 g Chlorid gewonnen; die zweite und dritte Ausschüttelung mit je 50 ccm Säure lieferte noch 2,5 resp. 0,5 g. Die Differenz kommt auf die Mutterlaugen und einen geringen Berberingehalt des Ausgangsmaterials (siehe auch weiter unten.)

Spaltungsversuche mit d-bromkampfersulfosaurem Ammon.

In Anlehnung an die von mir früher[1]) angegebene Versuchsanordnung wurden folgende Parallelversuche ausgeführt:

1. mit 1 g reinem Dihydroberberinchlorhydrat + 0,45 g bromkampfersulfosaurem Ammon;

[1]) Dieses Archiv 239, 660 (1901).

2. mit 2 g reinem Dihydroberberinchlorhydrat + 0,45 g bromkampfersulfosaurem Ammon, in der fingierten Annahme, daß das Salz 50% Verunreinigungen und 50% Tetrahydroverbindung enthielte;
3. mit 1 g Tetrahydroberberinchlorhydrat + 0,45 g bromkampfersulfosaurem Ammon;
4. mit einem Gemisch von je 1 g Dihydro- und Tetrahydroberberinchlorhydrat + 0,45 g bromkampfersulfosaurem Ammon.

Die Versuchsanordnung war sonst stets die gleiche: Gelöst wurde in 50 ccm Wasser unter Zusatz von 0,1 ccm verdünnter Salzsäure. Darauf wurde das bromkampfersulfosaure Ammon in 2 ccm Wasser gelöst und heiß zu der kochenden Lösung hinzugegeben. Bei 1 und 2 blieb die Lösung klar; bei 3 und 4 verursachte die einfallende Ammonsalzlösung starke Trübung, die sich aber wieder löste. Es wurde nun noch etwa 1 Minute im Kochen gehalten. 1 und 2 blieben klar, in 3 und 4 schied sich ein körnig-krystallinischer Niederschlag ab. Beim Abkühlen schied sich in 1 und 2 ein Niederschlag aus gelben, feinen Nadeln ab. Als die Temperatur auf 65° gesunken war, wurde jeweilig abgesogen, da bei dieser Temperatur in 1 und 2 reichliche Abscheidung eingetreten war. Der feuchte Niederschlag wog in 1 und 2 je 1 g, in 3 und 4 je 1,2 g.

Diese Niederschläge wurden in je 50 ccm Wasser suspendiert, mit 2 g Natriumbikarbonat alkalisiert und dreimal mit 10 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Bei 3 und 4 resultierten klare Lösungen, während bei 1 und 2 ein Teil des Niederschlages ungelöst blieb (Berberin). Die Ausschüttelungen, zu 50 ccm mit Chloroform aufgefüllt, zeigten im Dezimeterrohr folgendes Verhalten:

1 und 2 waren inaktiv, 3 und 4 zeigten $\alpha_D = +0{,}45^0$ resp. $+0{,}5^0$.

Die vom vierten Versuch stammenden Basen wurden wieder möglichst verlustlos vereinigt und in salzsaure Salze verwandelt. Beim Erwärmen mit Wasser auf 40° ging ein erheblicher Teil in Lösung. Aus der vom Ungelösten abfiltrierten Lösung schieden sich Krystallnadeln aus, die völlig dem Dihydroberberinchlorhydrat glichen, während der Rückstand aus den körnigen Krystallen des Tetrahydroberberinchlorhydrats bestand. Durch nochmalige Behandlung mit Wasser bei 40° konnten die beiden Chlorhydrate in genügend reinem Zustande erhalten werden.

Sämtliche Chlorhydrate vom Versuch 4 (noch 1,6 g) wurden sodann vereinigt und, wie früher beschrieben, als freie Basen in

Aether übergeführt. Zur Bindung als Chlorhydrate berechnen sich etwa 4 ccm $^n/_1$ Salzsäure. Dementsprechend wurde die Aetherlösung der Basen je mit 1 ccm $^n/_1$ Salzsäure und 10 ccm Wasser insgesamt fünfmal ausgeschüttelt und dann noch zweimal mit je 25 ccm, so daß also bei Vereinigung der letzten beiden 6 Fraktionen erhalten wurden. Aus der ersten krystallisierte etwas Berberinchlorid und Tetrahydroberberinchlorhydrat, aus der zweiten praktisch reines Tetrahydroberberinchlorhydrat aus. Die Fraktionen 3—5 enthielten auch noch den Tetrakörper, daneben aber in steigenden Mengen Dihydroberberinchlorhydrat. Die Hauptmenge des letzteren aber wurde in fast reiner Form erst in der sechsten Fraktion bei Anwendung eines so großen Säureüberschusses erhalten. Dieses Chlorhydrat enthielt 15,4% Krystallwasser, während das der zweiten Krystallisation wasserfrei (0,4%) war.

Dihydroberberin ist also eine schwächere Base als Tetrahydroberberin, wie auch der Theorie nach zu erwarten ist.

Die Jodmethylate.

Je 0,5 g Di- und Tetrahydroberberin wurden in der Wärme in 20 g Aceton gelöst und mit je 2 g Jodmethyl versetzt. Nach viertägigem Stehen betrug die Ausscheidung bei Dihydroberberin 0,44 g, bei Tetrahydroberberin 0,55 g.

Ersteres war nicht einheitlich. Neben anfänglich sich ausscheidenden tiefgelben Einzelkrystallen entstanden allmählich gelbe, feinnadelige Drusen. Der Schmelzpunkt des Reaktionsproduktes war nicht scharf. Gegen 200° begann es zu sintern, um bei 205° bis 210°, je nach der Schnelligkeit des Erhitzens, zu schmelzen. Bei 215° trat Zersetzung ein. Beim Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol (50%) krystallisierte erst Berberinjodid, charakterisiert durch den Schmelzpunkt 260—262° und Ueberführung in Acetonberberin, aus. Die Mutterlaugen gaben das Jodmethylat, das im Roth'schen Apparat nicht sehr scharf bei 205° schmolz und sich bei 212—215° zersetzte. Die wässerige, gelb gefärbte Lösung des Jodmethylats gab mit Ammoniak keine Trübung, mit viel Natronlauge einen fast weißen Niederschlag, der in feiner Verteilung der Lösung violette Fluoreszenz verleiht und beim Schütteln mit Aether nicht in diesen übergeht.

Das Tetrahydroberberinmethyljodid ist farblos, schwerer löslich und schmilzt bei 245—250°, also ganz erheblich höher.

Ich beabsichtige, das Dihydroberberinjodmethylat noch eingehender zu studieren, da es weitere interessante Einblicke in die Konstitution des Berberins und ähnlicher Basen zu liefern ver-

spricht. Auch das Oxyberberin habe ich wieder aufgenommen und bereits durch Erhitzen mit Dimethylsulfat ein sehr gut charakterisiertes, beständiges Additionsprodukt erhalten.

Die physiologische Prüfung

ist bisher noch nicht abgeschlossen. Die bisherigen Ergebnisse lassen aber die Verschiedenheit des Dihydroberberins vom Tetrahydroberberin deutlich erkennen. Herr Professor Biberfeld-Breslau hatte die Güte, mir folgendes mitzuteilen:

Das Dihydroberberin ist giftiger als die Tetraverbindung; so führte die Einspritzung von 0,1 g des ersteren den Tod eines mittelgroßen Kaninchens herbei, während 0,2 g Tetrahydroberberinchlorhydrat, einem gleich großen Tiere ebenfalls subkutan beigebracht, keine Wirkung hervorbrachten; erst 0,3 g wirkten tödlich. — Die Wirkung intravenöser Beibringung des Dihydroberberinchlorhydrats ist noch nicht ganz klar festgestellt; doch scheint es hier eine lähmende Wirkung auf Atmung und Zirkulation (wenigstens in etwas größeren Dosen) zu haben und außerdem Krämpfe hervorzurufen.

Mitteilungen aus dem pharmazeutischen Institut der Universität Breslau.

23. Ueber Corydalisalkaloide (r-Corydalin, Phenylberberine).

5. Mitteilung.

Von J. Gadamer.

(Eingegangen den 23. XI. 1910.)

Nachdem ich in Gemeinschaft mit Herrn Haars[1]) festgestellt hatte, daß von den beiden inaktiven Corydalinen, die bei der Reduktion des Dehydrocorydalins bisweilen gebildet werden, das bei 158—159° schmelzende sich in optische Antipoden vom Schmelzpunkte 152—153° und dem spezifischen Drehungsvermögen für die Chlorhydrate ± 85° (ca.) zerlegen läßt, während das naturelle Corydalinchlorhydrat $[\alpha]_D^{20} = +259{,}4°$ aufweist, war der Schluß berechtigt, daß dieses inaktive Corydalin nicht die razemische Form des naturellen d-Corydalins, sondern die eines diastereomeren

[1]) Dieses Archiv 243, 147 ff. (1905).

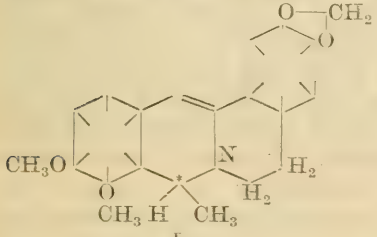
Corydalins vom Typus der Mesoweinsäure — des Mesocorydalins — sein möchte. Für das andere inaktive Corydalin vom Schmelzpunkte 135° blieb dann eigentlich nur übrig, daß es als die Razemform des naturellen Corydalins aufgefaßt wurde. Alle Versuche aber, die von Martindale[1]), Wagner[2]) und Haars[3]) ausgeführt wurden, um den experimentellen Beweis für diese Auffassung zu erbringen und den Antipoden des naturellen d-Corydalins darzustellen, waren gescheitert. Offenbar war es in keinem Falle gelungen, die geeignete Temperatur — die Umwandlungstemperatur — zu finden. Der Umstand, daß dieses inaktive Corydalin fast genau denselben Schmelzpunkt hat, wie das d-Corydalin, läßt übrigens vermuten, daß in dem Schmelzfluß bereits das Gemisch von d- und l-Corydalin vorliegt, oder, vielleicht noch richtiger, daß die Spaltung in die Antipoden während des Schmelzens der razemischen Verbindung, also bei 135°, vonstatten geht, da sonst erwartet werden müßte, daß der Schmelzpunkt erheblich höher wäre. Immerhin wäre es erwünscht gewesen, die Richtigkeit der skizzierten Auffassung experimentell bestätigt zu haben. Infolgedessen hat sich auf meine Veranlassung Herr Steinbrecher[4]) der mühevollen und wenig dankbaren Aufgabe unterzogen, die Spaltung des r-Corydalins, wie ich das inaktive Corydalin vom Schmelzpunkt 135° zu nennen kein Bedenken mehr trage, noch einmal zu versuchen. Herr Steinbrecher hat, gestützt auf die Annahme, daß in dem Schmelzflusse des r-Corydalins bereits die Antipoden vorliegen, die Spaltung in der Weise versucht, daß er unter Ausschluß eines Lösungsmittels r-Corydalin mit Weinsäure in solchen Mengen zum Schmelzen erhitzte, daß das neutrale oder auch das saure Tartrat entstehen mußte, und dann das erkaltete Reaktionsprodukt mit Aether-Chloroform behandelte. Später ersetzte er die Weinsäure durch Chinasäure. Da auch dieser Weg nicht zum Ziele führte, arbeitete er in essigsaurer Lösung mit bromkampfersulfosaurem Ammon und in amylalkoholischer mit Weinsäure, beidemal in der Absicht, bei der Abscheidung des entstandenen Salzes aus der Lösung eine möglichst hohe Temperatur zu haben. Alle diese Versuche waren resultatlos. Es ist daher auch unnötig, auf die Einzelheiten seiner Versuchsanordnungen an dieser Stelle einzugehen. Nicht unerwähnt möchte ich nur noch lassen, daß Herr Steinbrecher aus l-Kampfer die l-Bromkampfer-

[1]) Dieses Archiv 236, 223 (1898).
[2]) Dieses Archiv 240, 37 ff. (1902).
[3]) Dieses Archiv 243, 178 (1905).
[4]) Dissertation, Breslau 1908.

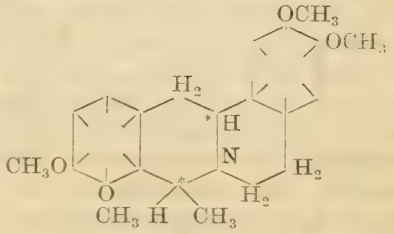
sulfosäure dargestellt hat, um festzustellen, ob diese Säure mit naturellem Corydalin ein gut krystallisierendes Salz liefert, das dann zum Animpfen der Lösung von l-bromkampfersulfosaurem r-Corydalin hätte dienen können. Das fragliche Salz hat aber nicht im krystallisierten Zustande erhalten werden können.

Da die direkte Entscheidung der schwebenden Frage sich nicht hat ermöglichen lassen, hat Herr Steinbrecher einen anderen Weg betreten, der durch die schönen Untersuchungen von M. Freund[1]) über die Einwirkung von Grignard's Reagens auf Ammoniumbasen, welche zur Pseudobasenbildung befähigt sind, vorgezeichnet war. Es bestand die Möglichkeit, auf diesem Wege indirekt den Beweis für die Richtigkeit meiner Anschauung über die Natur der inaktiven Corydaline zu finden, wie folgende Erwägungen lehren.

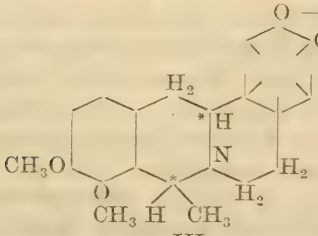
Bei der Einwirkung von Grignard's Reagens auf trockenes Berberinchlorid entsteht ein α-Alkyldihydroberberin. Ist Alkyl = Methyl, so hat man eine Verbindung (I), welche dem Corydalin (II) sehr nahe steht und durch Reduktion eine Verbindung (III) liefern muß, die sich vom Corydalin nur durch den Ersatz zweier Methoxylgruppen durch die Dioxymethylengruppe unterscheiden würde.



I.



II.



III.

[1]) Ber. 36, 4257 (1903); 37, 3334 (1904); 37, 4673 (1904); 38, 2652 (1905); 40, 2604 (1907); 42, 1101 (1909). Herr Professor M. Freund hat mir auf meinen Wunsch die Spaltungsversuche in der Dihydroreihe in entgegenkommendster Weise überlassen, wofür ich ihm auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank abstatte.

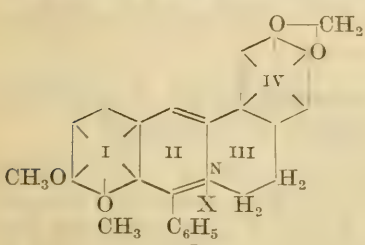
Die Formel I enthält, wie man sieht, nur ein asymmetrisches Kohlenstoffatom. Theoretisch besteht also die Möglichkeit, dieses Alkyldihydroberberin in d- und l-Alkyldihydroberberin zu spalten. Würde man dann diese optisch aktiven Formen reduzieren zu Verbindungen der Formel III, welche nunmehr zwei asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, so müßten aus der l- und d-Verbindung je zwei Alkaloide entstehen, die untereinander diastereomer wären, und zwar aus l-Alkyldihydroberberin Verbindungen vom Typus (—,—) und (+,—), aus d-Alkyldihydroberberin (+,+) und (—,+) also Verbindungen, die dem d-, l-Corydalin und dem d-, l-Mesocorydalin entsprechen würden. Durch Vergleich ihrer physikalischen Konstanten untereinander und mit denen der Corydaline mußte sich die angestrebte Entscheidung ermöglichen lassen. Die Versuche erschienen um so aussichtsreicher, als Freund[1]) bei der Reduktion des α-Propyldihydroberberins zwei isomere α-Propyltetrahydroberberine vom Schmelzpunkte 111—114° und 177—179° erhalten hatte, die wohl ohne Zweifel dem r-Corydalin und dem r-Mesocorydalin entsprechen, wenn eine Spaltung in die optischen Antipoden bisher auch noch nicht gelungen ist.

Der Erfolg entsprach leider nicht den Erwartungen. Weder mit Bromkampfersulfosäure noch mit Weinsäure konnte Herr Steinbrecher das r-α-Methyldihydroberberin in seine aktiven Komponenten zerlegen. An dem Mißerfolge war zweifellos unter anderem die geringe Beständigkeit dieser Verbindung schuld, die sie mit dem Dihydroberberin teilt, da sie analog diesem leicht durch Oxydation in Methylberberin übergeht. Es mußte daher versucht werden, die Beständigkeit der Verbindung zu erhöhen, was durch Ersatz des Wasserstoffatoms am α-ständigen (asymmetrischen) Kohlenstoffatome durch ein Radikal geschehen konnte. Es wurde daher das α-Methyldihydroberberin durch Oxydation mit alkoholischer Jodlösung zu α-Methylberberin oxydiert und darauf das α-Methylberberinchlorid mit Magnesiumäthyljodid und -methyljodid nach Grignard behandelt. In letzterem Falle wäre allerdings das asymmetrische Kohlenstoffatom symmetrisch geworden. Der Versuch wurde aber ausgeführt, weil die Anlagerung von Aethyl auf keine Weise zu erzielen war und festgestellt werden sollte, ob das bisweilen leichter bewegliche Methyl reagieren würde. Das war aber ebenfalls nicht der Fall. Das Resultat wurde nicht besser, als an Stelle α-Methylberberinchlorid die freie Pseudo-(Keto-) Base zum Ausgangsmaterial gewählt wurde. Dehydrocorydalin verhielt sich ebenso.

[1]) Ber. 40, 2612.

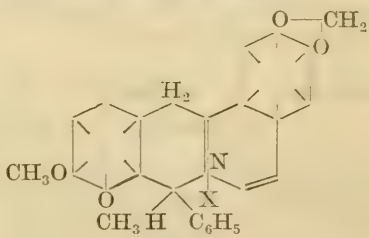
Unter Berücksichtigung der Theorie der polaren Valenzen von Abegg[1]) wurde daran gedacht, daß die Anlagerung eines zweiten Alkyls wegen der schwach polaren Natur der Gruppe $\diagdown C \diagup\!\!\!\!\diagup$ (CH_3) nicht erfolge. Da nun die Alkylreste bezüglich ihrer Basizität von den Arylresten verschieden sind, so wurde Methyl durch Phenyl ersetzt und das Phenylberberin der Reaktion nach Grignard unterworfen. Da auch jetzt eine weitere Anlagerung von Alkyl nicht zu erreichen war[2]), mußte an sterische Hinderung gedacht werden, zumal später M. Freund und L. Richard[3]) einfacher gebaute, aber sonst ähnliche Verbindungen, z. B. das Chinaldinjodmethylat, bei denen von sterischer Hinderung keine Rede sein konnte, ohne jede Schwierigkeit haben grignardieren können.

Es hat also auch der indirekte Weg nicht zur Entscheidung der eingangs besprochenen Frage geführt. Infolgedessen sollen von den vielen Versuchen des Herrn Steinbrecher nachstehend nur diejenigen wiedergegeben werden, welche etwas Neues ergeben haben. Das Interessanteste darunter ist, daß das α-Phenylberberin anscheinend in zwei Isomeren aufzutreten vermag, deren Wesen noch nicht festgelegt ist. Die beiden isomeren Phenylberberine entstehen bei der Oxydation des Phenyldihydroberberins. Theoretisch sind solche Isomere zweifellos denkbar, wenn man von der Tetrahydroverbindung ausgeht, indem dann entweder der eine (IV) oder der andere (V) der beiden hydrierten Pyridinringe dehydriert wird:



IV.

α-Phenylberberin



V.

---

[1]) Ber. 38, 4112 (1905).

[2]) Kleine Mengen tertiärer Basen konnten zwar stets nachgewiesen, jedoch nicht in für die Analyse ausreichender Menge gewonnen werden. Ob diese tertiären Basen Dialkylverbindungen waren oder durch Reduktion durch das Grignard'sche Reagens entstandene Tetrahydroverbindungen, konnte daher nicht entschieden werden.

[3]) Ber. 42, 1101 (1909).

Ein Phenylberberin von der Formel IV wird ausschließlich erhalten, wenn man vom Oxyberberin ausgeht, während das Phenyldihydroberberin bei der Oxydation außer diesem noch ein Isophenylberberin, und zwar in überwiegender Menge, liefert. Daß dieses der Formel V entsprechen sollte, ist nicht wahrscheinlich, da im Dihydroberberin doch bereits im Kern II (vergl. Formel I) eine Doppelbindung vorhanden ist. Es wird von Bedeutung sein, die Natur des Isophenylberberins aufzuklären.

Experimenteller Teil.

(Ernst Steinbrecher.)

Den von J. Gadamer[1]) bereits mitgeteilten erfolglosen Grignardierungsversuch des Oxyberberins mit Magnesiummethyljodid habe ich zunächst, nachdem ich mir durch zahlreiche Grignardierungen von Berberinchlorid und Berberinal die nötigen Erfahrungen angeeignet hatte, noch einmal wiederholt, aber mit demselben Mißerfolge[2]). Auch als an Stelle des Magnesiummethyljodids die nach Tschelinzeff reaktionsfähigere Aethylverbindung zur Anwendung gelangte, wurde stets nur unverändertes Oxyberberin zurückgewonnen. Es wurde daher, entsprechend der Theorie Tschelinzeff's[3]), wonach der Aether bei der Grignard'schen Reaktion die Rolle eines Katalysators spielt und bei Anwendung eines inerten Lösungsmittels, z. B. Kohlenwasserstoffen, durch ein tertiäres Amin ersetzt werden könne, in folgender Weise operiert.

Behandlung des Oxyberberins mit Magnesiumjodäthyl in Benzollösung bei Gegenwart von Dimethylanilin als Katalysator.

1,7 g Magnesiumband wurden in 50 ccm über Natrium destilliertem, thiophenfreiem Benzol mit 10,7 g Jodäthyl und drei Tropfen Dimethylanilin versetzt, ein kleiner Jodkrystall zur Aktivierung des Magnesiums hinzugefügt und die Reaktion durch Erwärmen des Benzols bis zum Sieden eingeleitet; sie machte sich durch die Bildung weißer Flocken bemerkbar. Nach Beendung der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch noch einige Zeit auf dem Wasserbade am Rückflußkühler erwärmt und dann zu einer Aufschlämmung von 8 g getrocknetem Oxyberberin in 50 ccm

[1]) Dieses Archiv 243, 36 (1905).
[2]) Vgl. dagegen Bünzly und Decker, Ber. 37, 575.
[3]) Ber. 37, 4534 (1905).

Benzol gegeben, wobei keine sichtbare Reaktion eintrat. Nach fünfstündigem Kochen am Rückflußkühler wurden Bodensatz und Lösung mit Wasser und Salzsäure durchgeschüttelt, die Benzollösung von der salzsauren, welche den Niederschlag enthielt, getrennt und der Niederschlag abgesaugt. Er wurde zunächst mehrere Male mit Alkohol ausgekocht; die alkoholische Lösung fluoreszierte stark violett, die aus ihr gewonnenen und aus Alkohol umkrystallisierten Krystalle schmolzen bei 197—198°, waren also unverändertes Oxyberberin. Auch die übrigen Eigenschaften dieses Körpers stimmten mit denen des Oxyberberins überein.

Das von Alkohol nicht Gelöste wurde mit kaltem Eisessig behandelt, um die harzigen Bestandteile zu entfernen. Infolge dieser sowie der im Eisessig gelösten Perjodide war die Eisessiglösung intensiv dunkel gefärbt. Sie wurde zunächst mit wässeriger schwefliger Säure bis zur Aufhellung behandelt und nach Entfernung der schwefligen Säure einige Zeit mit Chlorsilber digeriert. Die aus dem Filtrat erhaltenen Krystalle ergaben neben Magnesiumacetat ein stark aschehaltiges Oxyberberin.

Der vom Eisessig ungelöst gebliebene Rückstand wurde schließlich in heißem Chloroform gelöst und die blaugrün fluoreszierende Lösung mit Alkohol versetzt, wobei sofort ein gelber, bald krystallinisch werdender Niederschlag eintrat, ein Zeichen, daß der Körper schwer in Alkohol löslich war.

Auffälligerweise wurde bei einem zweiten, in gleicher Weise ausgeführten Versuche ein Körper erhalten, welcher in Alkohol leichter als in Chloroform löslich war, während seine übrigen Eigenschaften, wie Schmelzpunkt, Zusammensetzung etc. vollkommen mit dem anderen übereinstimmten.

Gelegentlich des Acetylierungsversuches, welcher negativ verlief, wurde gefunden, daß die Verbindung durch nochmalige Umkrystallisation aus Eisessig und Trocknen der abgeschiedenen Krystalle bei 100° vollkommen rein erhalten wird.

Der Körper bildet hellgelbe, in Wasser unlösliche Krystalle von etwas sandiger Beschaffenheit ohne basische Eigenschaften, und ist krystallwasserfrei.

1. 0,2265 = 0,5589 CO_2 und 0,0859 H_2O.
2. 0,1976 = 0,4883 CO_2 und 0,0781 H_2O.
3. 0,2104 = 8,2 ccm trockenen Stickstoff; t = 15°, B = 757.
4. 0,2198 gaben nach Zeisel 0,1500 AgJ.
5. 0,2534 gaben nach Zeisel 0,1675 AgJ.

	Gefunden:					Berechnet für
	1.	2.	3.	4.	5.	$C_{19}H_{15}NO_5$:
C	67,3	67,4	—	—	—	67,63
H	4,2	4,4	—	—	—	4,48
N	—	—	4,5	—	—	4,17
1 CH_3O	—	—	—	9,0	8,7	9,40

Zu den Molekulargewichtsbestimmungen wurde die Siedemethode gewählt, die im Apparate von E. Rupp ausgeführt wurde. Als Lösungsmittel wurde Chloroform verwendet, das durch Schütteln mit Schwefelsäure, Entsäuern, Trocknen und Destillation gereinigt war.

Substanz	Chloroform	Erhöhung d. Siedep.	Gef. Molekulargew.
0,4892	36 g	0,13°	382
0,3742	35 g	0,11°	355

Berechnet für $C_{19}H_{15}NO_5$ = 337.

Nach den Analysenergebnissen und den sonstigen Eigenschaften zu schließen, war also bei beschriebener Behandlungsweise des Oxyberberins ein demethoxylierter Körper entstanden.[1])

Erwähnt sei noch, daß bei einem anderen Versuche aus der Benzollösung ein schöner hellgelber Körper in ganz geringer Menge auskrystallisierte, welcher aus Alkohol umkrystallisiert bei 165—166° schmolz. Er war in Wasser unlöslich und besaß keine basischen Eigenschaften. Leider konnte seine Zusammensetzung nicht ermittelt werden, da er sich nur ein einziges Mal gebildet hatte, und das Material zu einer Analyse nicht ausreichte.

Es ist also auch nach diesem Verfahren nicht gelungen, das Oxyberberin zu grignardieren. Hingegen war die Reaktion mit Phenylmagnesiumbromid verhältnismäßig glatt.

Einwirkung von Phenylmagnesiumbromid auf Oxyberberin in ätherischer Lösung, zugleich Darstellung des Phenylberberinchlorids, $C_{26}H_{22}NO_4Cl$.

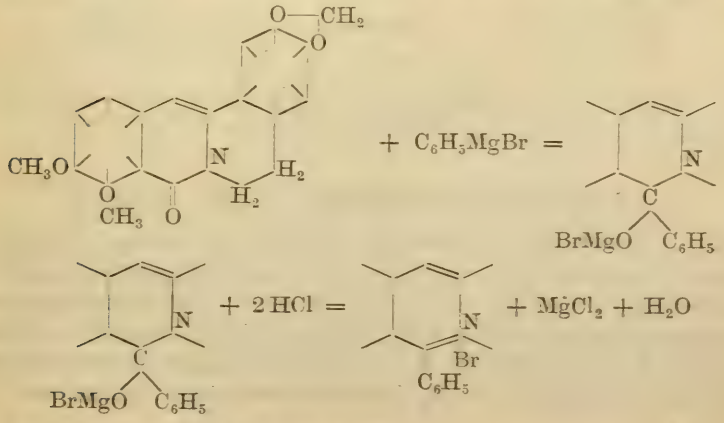
1,2 g Magnesium und 7,3 g Brombenzol wurden in 50 ccm absolutem Aether in Reaktion gebracht und zu einer Aufschlämmung von 8 g getrocknetem Oxyberberin in 50 ccm absolutem Aether gegeben. Beim Zusammenbringen des Grignard-Reagenses und des Oxyberberins ballte sich letzteres sehr schnell zusammen, wodurch die Ausbeute beeinträchtigt wurde. Bei späteren Versuchen

[1]) Denselben Körper vom Schmelzpunkt 248° C. hat anscheinend Faltis bei der Behandlung von siedender Eisessiglösung des Oxyberberins mit Chlorwasserstoff und auf andere Weise erhalten. Monatsh. f. Chem. 31, 573 (1910).

wurde dem dadurch abgeholfen, daß das Oxyberberin mit scharf ausgeglühtem Seesand vermischt wurde, wodurch ein besseres Durchschütteln der Mischung ermöglicht wurde. Nachdem annähernd fünf Stunden lang am Rückflußkühler erhitzt war, wobei der neugebildete Körper sich teilweise bereits in hellgelben Krystallen am Rande des Kolbens ausschied, wurde der gesamte nach dem Durchschütteln mit Wasser und Salzsäure erhaltene Niederschlag abgesaugt.

Die vom Aether im Scheidetrichter getrennte wässerig-salzsaure Lösung enthielt einen tertiären Körper. Dieser wurde nach dem Ausfällen mit Ammoniak in Aether gelöst, das Ammoniak durch Einleiten von Wasserstoff aus der ätherischen Lösung entfernt und letztere mit salzsäurehaltigem Wasser ausgeschüttelt. Die vorsichtig eingeengte salzsaure Lösung ergab aber keine gut ausgebildeten Krystalle; es hinterblieb im wesentlichen ein harziger Rückstand, wohl ein Zeichen, daß die tertiäre Verbindung sich an der Luft bereits wieder oxydiert hatte. Welcher Art sie gewesen, ließ sich nicht entscheiden, da die Ausbeute so gering war, daß keine Analyse ausgeführt werden konnte, obwohl die Produkte verschiedener Versuche vereinigt wurden. Nach theoretischen Erwägungen könnte dieser tertiäre Körper entweder ein Phenyltetrahydroberberin, entstanden unter dem reduzierenden Einfluß des Grignard'schen Reagens auf das primär entstandene Phenylberberinbromid, oder ein Diphenyldihydroberberin, gebildet durch nochmalige additive Einwirkung des Reagens auf Phenylberberinbromid, gewesen sein.

Der abgesaugte Niederschlag enthielt das Phenylberberinbromid, das im Sinne nachstehenden Schemas entstanden war:



Es wurde mit Chlorsilber in ganz geringem Ueberschuß, um nach Möglichkeit die Bildung unlöslicher Doppelverbindungen zu vermeiden, unter Zusatz weniger Tropfen Salzsäure zur Umwandlung des Bromids ins Chlorid einige Zeit digeriert und alsdann filtriert; der Rückstand wurde mehrere Male mit Wasser ausgekocht und die vereinigten Filtrate zur Krystallisation eingedampft.

Das vom Wasser nicht Gelöste wurde mehrmals mit heißem Alkohol behandelt, aus dieser alkoholischen Lösung wurde unverändertes Oxyberberin zurückgewonnen. Schmelzpunkt der Krystalle 199°.

Das Phenylberberinchlorid, aus wässeriger Lösung krystallisiert, bildet langgestreckte, nadelförmige, häufig auch zu Drusen angeordnete, braungelbe Krystalle. Aus Alkohol krystallisiert, ist die Farbe der Krystalle mehr gelb, die Krystallform erinnert an das Methylberberinchlorid. Schmelzpunkt 255—257° unter Zersetzung.

0,5431 g Substanz, aus Alkohol umkrystallisiert, verloren bei 100° getrocknet kein Krystallwasser.

Das Chloroaurat des Phenylberberins

wurde durch Eintragen von überschüssiger Goldchloridlösung in eine mit Salzsäure angesäuerte alkoholische Lösung von 0,5 g Phenylberberinchlorid, welche im Sieden erhalten wurde, unter fortwährendem Umrühren als Niederschlag erhalten.

Es bildet wasserfreie, bräunliche, langgestreckte Nadeln, welche in Wasser und Alkohol sehr schwer löslich sind. Schmelzpunkt 215—216° unter Zersetzung.

0,1272 g des bei 100° getrockneten Goldsalzes lieferten 0,0334 g Au.

Gefunden:	Berechnet für $C_{26}H_{23}NO_4AuCl_4$:
Au 26,2	26,22%

Durch die Goldsalzanalyse war mithin die richtige Zusammensetzung des Phenylberberinchlorids erwiesen.

Saures Phenylberberinsulfat $C_{26}H_{22}NO_4.HSO_4$.

0,5 g Phenylberberinchlorid wurden mit 0,2 g Silbersulfat (beide in wässeriger Lösung) versetzt, wobei momentan ein gelber Niederschlag eines Doppelsalzes entstand, der aber durch gelindes Erwärmen zerlegt werden konnte. Das Filtrat wurde vom Silberüberschuß durch Einleiten von Schwefelwasserstoff befreit und nach dem Abfiltrieren vom Schwefelsilber unter Zusatz der zur

Bildung des sauren Salzes erforderlichen Menge Schwefelsäure zur Krystallisation eingedampft.

Derbe, gelbe, wasserfreie Krystalle; bei 270° tritt Erweichen ein, doch findet bei 278° noch kein Schmelzen statt.

0,3798 g Substanz gaben 0,1735 g $BaSO_4$.

Gefunden:	Berechnet für $C_{26}H_{22}NO_4.HSO_4$:
SO_4 18,8	18,86%

Die Schwefelsäurebestimmung wurde hier mit Baryumnitrat ausgeführt. Das hierbei zugleich entstandene, in Wasser schwer lösliche und infolgedessen sich abscheidende

Phenylberberinnitrat $C_{26}H_{22}NO_4.NO_3$

wurde durch Auflösen in heißem Alkohol und Auskochen des Baryumsulfatniederschlages mit Alkohol erhalten. Um durch den Einfluß der Salpetersäure bedingte weitergreifende Oxydationen zu vermeiden, wurde die Lösung an einem warmen Orte der freiwilligen Verdunstung überlassen. Nach einigen Tagen schieden sich derbe, bräunliche Krystalle ab, welche, aus Alkohol umkrystallisiert, krystallwasserfrei waren. Bei 225° beginnt eine allmähliche Zersetzung, welche bei 268—270° beendet ist.

Reduktion des Phenylberberinchlorids zu Phenyltetrahydroberberin.

Phenylberberinchlorid wurde in Wasser gelöst und Zink und verdünnte Schwefelsäure hinzugefügt. Nach kurzer Zeit trat ein Niederschlag auf, der erst durch Alkoholzusatz und Erwärmen in Lösung ging. Nachdem einige Stunden hindurch die Wasserstoffentwickelung in lebhaftem Gange erhalten war, wurde die Lösung farblos, woraufhin vom Zinkrückstand abfiltriert wurde. Zunächst wurde nur die wässerige Lösung für sich weiter verarbeitet. Es stellte sich aber hierbei heraus, daß die größte Menge des Phenyltetrahydroberberins sich noch im Zinkrückstande befand. Aus diesem Grunde wurde er nochmals zur Zerlegung der Doppelverbindung mit Alkohol ausgekocht, diese Auszüge mit etwas Wasser verdünnt und auf dem Wasserbade durch gelindes Erwärmen vom größten Teil des Alkohols befreit. Diese Lösung wurde in einem Scheidetrichter mit Ammoniak im Ueberschuß versetzt, die ausgeschiedene Base mit absolutem Aether ausgeschüttelt, die ätherische Lösung getrennt, hierauf der Ammoniaküberschuß durch Einleiten von Luft beseitigt, und schließlich der Aether abdestilliert. Bereits gegen Ende der Destillation schieden sich derbe Krystalle aus, die in Alkohol schwer, dagegen in Chloroform leicht löslich waren. Sie wurden daher aus Chloroform und Alkohol umkrystallisiert.

Nahezu farblose, derbe Krystalle, Schmelzpunkt 223°.

Phenyldihydroberberin.

Das Phenyldihydroberberin wurde nach den Angaben von M. Freund[1]) durch Einwirkung von Phenylmagnesiumbromid auf getrocknetes Berberinchlorid bei Gegenwart von Aether als Bromhydrat gewonnen und besaß alle von Freund angegebenen Eigenschaften. Bei der Reduktion lieferte es Phenyltetrahydroberberin vom Schmelzpunkt 222°. Dieses war also als identisch mit dem aus Phenylberberin dargestellten. Damit war auch bewiesen, daß das Phenylberberin die angenommene Konstitutionsformel besaß.

Es wäre daher zu erwarten gewesen, daß das Phenyldihydroberberin bei der Oxydation mit alkoholischer Jodlösung dasselbe Phenylberberin gegeben hätte, welches durch Grignardierung des Oxyberberins erhalten worden war. Nachstehende Versuche lehren aber, daß dies nur zum Teil der Fall war.

Oxydation des Phenyldihydroberberins: Isophenylberberin.

5 g reines Phenyldihydroberberinchlorid $C_{26}H_{23}NO_4 . HCl + 4H_2O$ vom Schmelzpunkt 160—162° wurden in einem geräumigen Kolben mit 100 ccm Alkohol von 96% am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt und ganz allmählich mit einer Auflösung von 5,7 g Jod in Alkohol versetzt. Während anfangs der jeweilig entstandene Niederschlag sich sehr schnell löste, geschah dies späterhin nur langsam. Gegen Ende der Reaktion schieden sich am Boden des Kolbens Perjodide aus, wodurch heftiges Stoßen bedingt wurde. Nach Zugabe des letzten Jodanteils wurde noch 2 Stunden im schwachen Sieden gehalten.

Mutterlauge und Niederschlag wurden zur Zerlegung der Perjodide mit schwefliger Säure behandelt; das Jodid wurde durch Digestion mit Chlorsilber sofort in das Chlorid verwandelt. Bei einigen Versuchen konnte infolge harziger Verunreinigungen zunächst keine Krystallisation erzielt werden, weshalb die Verunreinigungen mit Quecksilberchlorid entfernt wurden. Zu dem Zweck wurde die Lösung mit Wasser verdünnt und so lange erwärmt, bis jede Spur von Alkoholgeruch verschwunden war. Dann wurde in der Wärme eine geringe Menge Quecksilberchlorid unter Umrühren hinzugefügt, wodurch ein dicker Niederschlag entstand, welcher nach dem Erkalten abfiltriert wurde. Aus dem Filtrate wurde gelöstes Quecksilber durch Schwefelwasserstoff entfernt. Um eine Verunreinigung des Präparates mit Schwefel zu vermeiden,

[1]) Ber. 37, 4679.

wurde erst Kohlendioxyd, dann Schwefelwasserstoff und schließlich wieder Kohlendioxyd eingeleitet.

Die auf diesem Umwege erhaltenen Krystalle waren mit den in anderen Fällen direkt erhaltenen vollkommen identisch, hingegen durchaus verschieden von dem aus Oxyberberin dargestellten Phenylberberinchlorid. Es soll daher als Isophenylberberinchlorid bezeichnet werden.

Aus Wasser umkrystallisiert bildet das Isophenylberberinchlorid hellgelbe, seidenartige, an das Berberinchlorid erinnernde Krystalle. In Wasser und Alkohol ist es etwas leichter löslich als das Phenylberberinchlorid. Die wässerige Lösung der Krystalle gab mit Ammoniak eine starke Trübung, nach längerem Stehen setzten sich ätherlösliche Flocken ab. Die Base neigt also offenbar stark zur Bildung einer Pseudoammoniumbase. Bei vorherigem Zusatz von Ammoniumchlorid bleibt zwar infolge der Vermehrung der Chlorionen die wässerige Lösung auf Zusatz von Ammoniak klar, aber diese klare Lösung wurde beim Durchschütteln mit Aether in dem Grade immer mehr entfärbt, als die anfangs schwache Färbung der Aetherlösung intensiver wurde. Schmelzpunkt 275 bis 278° unter Zersetzen, Dunkelfärbung bei 174—175°.

0,2178 g Substanz verloren bei 100° 0,0297 g H_2O.

Gefunden:	Berechnet für $C_{26}H_{22}NO_4Cl + 4H_2O$:
H_2O 13,6	13,7%

Die hauptsächlichsten Unterschiede der Isoverbindung von dem Phenylberberin zeigten sich im Chloroaurat und bei dem Versuche, sie durch Reduktion in eine Tetrahydroverbindung zu verwandeln.

Das Isophenylberberinchloroaurat

wurde analog dem des Phenylberberins dargestellt.

Es unterscheidet sich von diesem durch seine Farbe; es bildet nämlich intensiv rotbraune, schöne, kurznadelige, wasserfreie Krystalle, die sich in Wasser und Alkohol sehr schwer lösen. Im Gegensatz zum Goldsalz des Phenylberberinchlorids tritt bei 280° noch keine sichtbare Zersetzung ein, nur ein Sintern findet bei 250° statt.

Aus der Mutterlauge wurden Krystalle vom Schmelzpunkt 223—225° erhalten, so daß man annehmen darf, daß hier das Goldsalz des echten Phenylberberinchlorids, verunreinigt durch das andere, vorlag.

Die Goldbestimmung ergab:

0,4820 g des bei 100° getrockneten Salzes lieferten 0,1266 g Au.

Gefunden:	Berechnet für $C_{26}H_{23}NO_4AuCl_4$:
Au 26,3	26,22%

Durch die Goldsalzanalyse wurde also die dem echten Phenylberberinchloroaurat entsprechende prozentische Zusammensetzung festgestellt. Durch Zerlegen mit Schwefelwasserstoff sollte das reine Isophenylberberinchlorid gewonnen werden.

Die Zerlegung des Goldsalzes durch Schwefelwasserstoff

ging nur sehr schwer vor sich. Es wurde deshalb Niederschlag und Lösung in einer Druckflasche mit Schwefelwasserstoff gesättigt, verschlossen erwärmt und mehrere Stunden lang unter erneutem Erwärmen im Schüttelapparat geschüttelt. Das Filtrat wurde nach der Beseitigung des Schwefelwasserstoffes im Exsikkator über Aetzkalk der allmählichen Krystallisation überlassen. Außer den seidenartigen Krystallen des Isophenylberberinchlorids schieden sich dabei am Boden der Krystallisierschale teilweise einzelne langgestreckte braune Nadeln aus, teilweise wurden auch wenige Drusen von braungefärbten Krystallen beobachtet. Durch vorsichtiges Erwärmen ging das Isophenylberberinchlorid infolge seiner leichteren Löslichkeit in Lösung, so daß die langgestreckten Nadeln und Drusen isoliert werden konnten. Ihr Schmelzpunkt (nicht umkrystallisiert) lag bei 250°, das reine Phenylberberinchlorid schmilzt bei 255°.

Die kleine Menge wurde in alkoholischer Lösung ins Goldsalz verwandelt, dessen Aeußeres und Schmelzpunkt dem Goldsalz des Phenylberberinchlorids vollkommen entsprachen.

Es sei hier erwähnt, daß bei den weiteren Krystallisationen kein Phenylberberinchlorid mehr gefunden wurde, ein Zeichen, daß bei der Oxydation des Phenyldihydroberberins mit Jod sich nur ein verschwindend kleiner Teil des erwarteten wirklichen Phenylberberins gebildet hatte. Bei einem anderen Versuche wurde es ebenfalls in ganz geringer Menge in der von den ausgeschiedenen Perjodiden getrennten alkoholischen Mutterlauge festgestellt.

Im übrigen entsprach die durch Zerlegung des Goldsalzes zurückgewonnene Menge Isophenylberberinchlorid keineswegs der zur Anwendung gekommenen Menge.

Es wurde deshalb der Goldrückstand zunächst mit Schwefelammonium behandelt, und als auch dies zu keinem Resultate führte, mehrmals mit wenig salzsäurehaltigem Wasser ausgekocht. Hierdurch endlich wurde annähernd die erwartete Menge Isophenylberberinchlorid zurückgewonnen.

Die zum Vergleich angestellte Zerlegung des Goldsalzes des Phenylberberinchlorids ging ohne große Schwierigkeiten vor sich.

Reduktion des Isophenylberberinchlorids.

Während Phenylberberin und Phenyldihydroberberin bei der Reduktion mit Zink und Schwefelsäure unter Bildung eines schwerlöslichen Zinkdoppelsalzes leicht in Tetrahydrophenylberberin übergehen, setzt das Isophenylberberin der Reduktion erheblichen Widerstand entgegen. Die Lösung wurde nicht farblos, sondern nur grün. Zwar trat in der filtrierten Lösung mit Ammoniak auch eine Fällung ein, die beim Schütteln in Aether überging. Dieses Verhalten zeigt aber das Isophenylberberin selbst auch. Die Aetherlösung hinterließ beim Verdunsten keine Krystalle, sondern nur einen Firnis, der auch durch Alkoholzusatz nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte. Phenyltetrahydroberberin hingegen ist sehr krystallisationsfähig. Das Reduktionsprodukt der Isoverbindung gab kein analysierbares Goldsalz. Die einzige gemeinsame Eigenschaft des Phenylberberinchlorids und des Isophenylberberinchlorids bei der Reduktion bestand darin, daß das durch Zink und verdünnte Schwefelsäure erzeugte Zinksulfat eine Fällung hervorrief, die erst durch Alkoholzusatz und Erwärmen wieder in Lösung gebracht werden konnte.

Arbeiten aus dem chemischen Institut der tierärztlichen Hochschule zu Dresden.

Mitgeteilt von H. Kunz-Krause.

6. Ueber den pyrolytischen Abbau der Cyklogallipharsäure.

Von Hermann Kunz-Krause und Paul Manicke.

(Eingegangen den 18. XI. 1910.)

In der zweiten Mitteilung über die Cyklogallipharsäure[1]) wurde bereits darauf hingewiesen, daß sich hin und wieder unter günstigen Versuchsbedingungen schon beim Erhitzen der Cyklogallipharsäure allein, deutlicher noch beim Erhitzen mit Kaliumbisulfat ein intensiver Geruch nach Acrolein bemerkbar macht. Die naheliegende Vermutung, daß das Acrolein, dessen Auftreten außerdem bei den vorerwähnten Versuchsanordnungen einwand-

[1]) Dieses Archiv 242 (1904), S. 259.

frei nachgewiesen werden konnte, einem nach Art der eigentlichen Glyceride zusammengesetzten Komplex im Molekül der Cyklogallipharsäure entstammen könne, wurde durch weitere Versuche[1]) bereits insofern widerlegt, als es nicht gelungen ist, aus der Cyklogallipharsäure durch bloßes Verseifen mit Kaliumhydroxyd Glyzerin abzuspalten.

Da nun aber, wie in der vorhergehenden Mitteilung[2]) des näheren ausgeführt ist, die Cyklogallipharsäure bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat neben anderen Spaltungsprodukten in der Tat Glyzerin liefert und andererseits zwei Atome Jod addiert[3]), sonach mindestens eine Doppelbindung enthalten muß und damit als eine ungesättigte Säure gekennzeichnet ist, so läßt sich die Bildung von Acrolein beim Erhitzen der Cyklogallipharsäure mit Kaliumbisulfat, wie bereits früher erwähnt[4]), nur aus der Annahme einer in ihrem Molekül enthaltenen $=C.CH=CH-$ Gruppe erklären.

Nach diesem Sachstande erschien es zunächst erforderlich, das Verhalten der Cyklogallipharsäure bei höherer Temperatur allein, wie bei Gegenwart von wasserentziehenden Mitteln, einer systematischen Durchprüfung zu unterziehen. Die hierbei gewonnenen Ergebnisse sind folgende:

I. Verhalten der Cyklogallipharsäure bei der Destillation mit Kaliumbisulfat.

Eine Mischung von 2 g Cyklogallipharsäure und 4 g Kaliumbisulfat wurde in einer beschlagenen Retorte langsam erhitzt. Die Retorte war mit einer leeren Kugelvorlage und diese ihrerseits mit einer Bromwasser enthaltenden Woulff'schen Flasche verbunden.

Es entwichen zunächst farblose Gase, die das Bromwasser entfärbten und sich damit als ungesättigte Kohlenwasserstoffe zu erkennen gaben; zugleich trat der für Acrolein charakteristische Geruch auf. Die entweichenden Dämpfe besaßen einen stechenden Geruch, reizten zu Tränen und reduzierten ammoniakalische Silberlösung. Ein mit dieser befeuchteter Filtrierpapierstreifen wurde durch die Dämpfe sofort gebräunt. Schließlich gingen bräunliche, schwerflüssige, ölige Produkte über, die in der Vorlage zu einer braunen Masse erstarrten.

---

[1]) Dieses Archiv 242 (1904), S. 259
[2]) Dieses Archiv 248 (1910), S. 398, 406.
[3]) Dieses Archiv 242 (1904), S. 264.
[4]) Dieses Archiv 242 (1904), S. 259.

Der Schmelzpunkt der nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol erhaltenen farblosen, in den Aetzalkalien unlöslichen Prismen lag bei 46°.

Die Verbrennung ergab folgende Werte:

0,1237 g lieferten 0,3727 g CO_2 und 0,1408 g H_2O.

Gefunden:		Berechnet für Cyklogallipharol $C_{20}H_{36}O$:
C:	82,18	82,19
H:	12,65	12,32
O:	5,17	5,49

Hiermit war der Nachweis erbracht, daß neben ungesättigten Kohlenwasserstoffen und Acrolein bei der trockenen Destillation von Cyklogallipharsäure mit Kaliumbisulfat in der Hauptsache lediglich wiederum nur das bereits oben erwähnte Cyklogallipharol entsteht.

Neben diesem wurde jedoch bei einem Versuche ein kresolartig riechendes, mit Ferrichlorid sich violett färbendes Spaltungsprodukt erhalten, das auch ein Bromderivat lieferte und sonach voraussichtlich identisch war mit dem früher aus der Kalischmelze isolierten 1, 3, 4 (m) Xylenol[1]).

Eine experimentelle Bestätigung dieser Annahme war bis jetzt infolge des nur in sehr geringer Ausbeute entstehenden Körpers noch nicht möglich.

2. Verhalten der Cyklogallipharsäure gegen konzentrierte Schwefelsäure.

Wie schon in einer früheren Mitteilung[2]) berichtet wurde, teilt die Cyklogallipharsäure die für cyklische Verbindungen charakteristische Eigenschaft, sich in konzentrierter Schwefelsäure (D = 1,84) farblos aufzulösen. Die Auflösung erfolgt in der Kälte nur langsam, rasch dagegen bei schwachem Erwärmen.

Da es nun bekannt ist, daß die Cycloparaffine beim Behandeln mit konzentrierter Schwefelsäure[3]), entgegen den eigentlichen cyklischen Verbindungen, keine Sulfosäuren zu bilden vermögen, so erschien es nach diesem Verhalten, mit Rücksicht auf den von Kunz-Krause und Schelle angenommenen Charakter der Cyklogallipharsäure als einer Cyklohexenkarbonsäure doppelt

[1]) Kunz-Krause und Schelle, dieses Archiv 242 (1904), S. 280.

[2]) Kunz-Krause und Schelle, dieses Archiv 242 (1904), S. 259.

[3]) Aschan, Chemie d. alicykl. Verbindungen, 1905, S. 260.

interessant, dieser Frage der etwaigen Bildung einer Sulfosäure experimentell näherzutreten.

Zunächst wurde

das Verhalten der Cyklogallipharsäure gegen konzentrierte Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur, wie auch beim Erwärmen auf dem Wasserbade,

untersucht.

Das in beiden Fällen gewonnene Reaktionsprodukt besaß den Schmelzpunkt 89° der unveränderten Cyklogallipharsäure und ebenso auch noch die für diese charakteristische Eisenchloridreaktion.

Wird dagegen

Cyklogallipharsäure mit konzentrierter Schwefelsäure auf höhere Temperaturen

erhitzt, so findet, wie ein Vorversuch zeigte, Abspaltung von Kohlensäure statt, deren Menge mit Erhöhung der Temperatur zunimmt.

Die beim Erhitzen auf verschiedene Temperaturen gewonnenen Resultate sind folgende:

a) Bei 125—130° entsteht Cyklogallipharsäureketoanhydrid:

1. 0,2001 g Substanz lieferten 0,0121 g = 6,05% CO_2.
2. 0,1914 g Substanz lieferten 0,0128 g = 6,69% CO_2.

	Gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	Mittel:	Cyklogallipharsäureketoanhydrid $C_{41}H_{70}O_3$:
CO_2:	6,05	6,69	6,37	6,55

Die Verbrennung des nach Abspaltung der Kohlensäure verbleibenden Körpers ergab folgende Werte:

0,2203 g lieferten 0,6495 g CO_2 und 0,2250 g H_2O.

	Gefunden:	Berechnet für $C_{41}H_{70}O_3$:
C:	80,41	80,68
H:	11,35	11,43
O:	8,24	7,89

b) Bei 150—160° entsteht ein Gemisch von Cyklogallipharsäureketoanhydrid und Cyklogallipharol:

1. 0,1620 g Substanz lieferten 0,0148 g = 9,13% CO_2.
2. 0,2484 g Substanz lieferten 0,0232 g = 9,34% CO_2.

	Gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	Mittel:	50% $C_{20}H_{36}O$ + 50% $C_{41}H_{70}O_3$:
CO_2:	9,13	9,34	9,24	9,32

c) Bei 180° entsteht Cyklogallipharol:

1. 0,2499 g Substanz lieferten 0,0322 g = 12,88% CO_2.
2. 0,2764 g Substanz lieferten 0,0358 g = 12,95% CO_2.

	Gefunden:			Berechnet für Cyklogallipharol $C_{20}H_{36}O$:
	1.	2.	Mittel:	
CO_2:	12,88	12,95	12,92	13,09

Die Verbrennung des nach Abspaltung der Kohlensäure verbleibenden Körpers ergab folgende Werte:

0,2134 g lieferten 0,6412 g CO_2 und 0,2383 g H_2O.

Gefunden:	Berechnet für Cyklogallipharol $C_{20}H_{36}O$:
C: 81,94	82,19
H: 12,39	12,32
O: 5,67	5,49

Mit den obigen, bei den verschiedenen Temperaturen gewonnenen Resultaten erhielt somit die bereits von Kunz-Krause und Schelle gemachte Beobachtung des quantitativen Uebergangs der Cyklogallipharsäure in Cyklogallipharsäureketoanhydrid durch bloßes Erhitzen auf 200°, und fernerhin in gleicher Weise in Cyklogallipharol durch bloßes Erhitzen auf 250° eine weitere und besonders deshalb interessante Bestätigung, weil es uns damit gelungen ist, diesen Beweis nunmehr auch an der Hand einer von der früheren abweichenden Versuchsanordnung zu erbringen.

3. Methodischer pyrolytischer Abbau der Cyklogallipharsäure.

Wie bekannt, spalten die aromatischen Oxysäuren der Benzolreihe: Salicylsäure, Protokatechusäure, Gallussäure ihre Carboxylgruppe bei geeignetem Erhitzen auf höhere Temperaturen in Form der CO_2-Gruppe ab.

Durch die Untersuchungen des einen von uns[1]) wurde im Jahre 1893 an der Dioxyzimmtsäure (Kaffeesäure) und im Jahre 1898 an der o-Cumarsäure der Beweis erbracht, daß auch die Säuren der Styrolreihe „in der für die aromatischen Oxysäuren der Benzolreihe gültigen Weise, und zwar sehr leicht reagieren", d. h. ihre Carboxylgruppe bei genau 200° in Form von CO_2 abspalten, und fernerhin, daß auch die Menge der abgespaltenen Kohlensäure den theoretisch berechneten Werten entspricht und durch Einleiten in titriertes Barytwasser quantitativ ermittelt werden kann[2]).

[1]) Kunz-Krause, Beiträge zur Kenntnis der Ilex paraguayensis (Maté); dieses Archiv 231 (1893), S. 632; Ueber die sogenannte Kaffeegerbsäure (Glykosylkaffeesäure) und deren sukzessiven Abbau zu Kaffeesäure, Vinylbrenzkatechin und Brenzkatechin, B. B. 30 (1897), S. 1617.

[2]) Kunz-Krause, dieses Archiv 236 (1898), S. 560.

Durch die früheren, an dieser Stelle veröffentlichten Untersuchungen ist bekannt, daß auch die Cyklogallipharsäure als einbasische cyklische Oxysäure das gleiche Verhalten teilt. Nachdem es sich jedoch gezeigt hatte, daß diese Säure nicht nur je nach der eingehaltenen Zersetzungstemperatur wechselnde Mengen Kohlensäure, sondern dementsprechend auch verschiedenartige Zersetzungsprodukte liefert, so erschien es interessant, den Mechanismus dieser Zersetzungsvorgänge an der Hand der quantitativen Bestimmung der bei den einzelnen Temperaturintervallen abgespaltenen Kohlensäuremengen und der Untersuchung der dabei gebildeten Zersetzungsprodukte näher zu verfolgen.

Eine derartige systematische Untersuchung der in höheren Temperaturen sich abspielenden Zersetzungsvorgänge der Cyklogallipharsäure war um so mehr geboten, als nach den von Kunz-Krause und Schelle gemachten Beobachtungen die Cyklogallipharsäure beim langsamen Erhitzen auf 200° unter Hinterlassung eines Ketoanhydrids ($C_{41}H_{70}O_3$) mit dem Schmelzpunkt 48° zunächst nur etwa die Hälfte (6,55%) der theoretischen Kohlensäuremenge abspaltet, während beim raschen Erhitzen auf 250° unter Bildung von Cyklogallipharol bezw. Cyklogallipharon ($C_{20}H_{36}O$) mit dem Schmelzpunkt 46° annähernd die theoretische Menge Kohlensäure (nach Schelle: gefunden 11,54%, berechnet 13,09% CO_2) abgespalten wird.

Die im folgenden mitgeteilten Versuche umfassen das Temperaturintervall von 130—250°.

Zu ihrer Ausführung diente der von Kunz-Krause[1]) angegebene Apparat, hinsichtlich dessen Zusammensetzung und Handhabung es hier genügen möge, auf die genannte Abhandlung zu verweisen.

Die zu den folgenden Versuchen verwendete Cyklogallipharsäure wurde zunächst eine Stunde lang im Wassertrockenschrank etwas über ihren Schmelzpunkt (89°) erhitzt. Zur einwandfreien Durchführung der Versuche ist es erforderlich, die jeweilige Versuchstemperatur mindestens eine Stunde lang einzuhalten. Ferner empfiehlt es sich, nach Beendigung des einzelnen Versuchs noch längere Zeit einen langsamen Luftstrom durch den Apparat zu leiten, da die letzten Anteile der naturgemäß am Boden des Zersetzungsgefäßes sich ansammelnden Kohlensäure nur sehr allmählich durch den nur schwachen Luftstrom in das Barytwasser übergeführt werden.

[1]) Ueber das Verhalten einiger Gruppen cyklischer Verbindungen zu metallischem Natrium; dieses Archiv 236 (1898), S. 560.

Im übrigen wurden die Versuche derart geregelt, daß bei niederer Temperatur (130—170°) ein möglichst langsamer, bei höherer Temperatur (170—250°) dagegen ein etwas lebhafterer Luftstrom durch den Apparat geleitet wurde.

Zur Technik des beobachteten Verfahrens sei noch folgendes bemerkt:

Der Absorptionsapparat wurde für jeden einzelnen Versuch mit 50 ccm Barytwasser von vorher festgestelltem Titer beschickt. Nach Beendigung des Versuches wurde das Barytwasser bis zur Klärung beiseite gestellt, in 10 ccm der klaren, mittels Pipette entnommenen Flüssigkeit der Gehalt an Baryumhydroxyd mit $^1/_{10}$ N.-Schwefelsäure ermittelt und auf 50 ccm Barytwasser umgerechnet. Die Differenz im Baryumgehalte des Barytwassers vor und nach dem Versuche ergab die Menge der abgespaltenen Kohlensäure.

Analysen:

I. Versuchstemperatur: 130°.
Angewandte Substanz: 0,5511 g.

Titer	0,88795 g Ba
Rücktitriert . .	0,87936 g Ba
Durch CO_2 gesättigt:	0,00859 g Ba = 0,00275 g CO_2 = 0,50% CO_2.

II. Versuchstemperatur: 140°.
Angewandte Substanz: 0,6937 g.

Titer	0,88795 g Ba
Rücktitriert . .	0,87490 g Ba
Durch CO_2 gesättigt:	0,01305 g Ba = 0,00418 g CO_2 = 0,60% CO_2.

III. Versuchstemperatur: 140°.
Angewandte Substanz: 0,4450 g.

Titer	0,80380 g Ba
Rücktitriert . .	0,79520 g Ba
Durch CO_2 gesättigt:	0,00860 g Ba = 0,00275 g CO_2 = 0,62% CO_2.

IV. Versuchstemperatur: 150°.
Angewandte Substanz: 0,8350 g.

Titer:	0,88795 g Ba
Rücktitriert . .	0,80791 g Ba
Durch CO_2 gesättigt:	0,08004 g Ba = 0,02563 g CO_2 = 3,07% CO_2.

V. Versuchstemperatur: 150°.
Angewandte Substanz: 0,8471 g.

Titer	1,02707 g Ba
Rücktitriert . .	0,95837 g Ba
Durch CO_2 gesättigt:	0,06870 g Ba = 0,0220 g CO_2 = 2,60% CO_2.

VI. Versuchstemperatur: 160°.
Angewandte Substanz: 0,9362 g.
Titer: . . . . . 0,88795 g Ba
Rücktitriert . . 0,79177 g Ba

Durch CO_2 gesättigt: 0,09618 g Ba = 0,0308 g CO_2 = 3,29% CO_2.

VII. Versuchstemperatur: 160°.
Angewandte Substanz: 0,8593 g.
Titer . . . . . 1,04767 g Ba
Rücktitriert . . 0,92058 g Ba

Durch CO_2 gesättigt: 0,12709 g Ba = 0,0407 g CO_2 = 4,74% CO_2.

VIII. Versuchstemperatur: 170°.
Angewandte Substanz: 0,8344 g.
Titer . . . . . 0,88795 g Ba
Rücktitriert . . 0,74883 g Ba

Durch CO_2 gesättigt: 0,13912 g Ba = 0,04455 g CO_2 = 5,34% CO_2.

IX. Versuchstemperatur: 170°.
Angewandte Substanz: 0,8523 g.
Titer . . . . . 1,04767 g Ba
Rücktitriert . . 0,89310 g Ba.

Durch CO_2 gesättigt: 0,15457 g Ba = 0,0495 g CO_2 = 5,81% CO_2.

X. Versuchstemperatur: 172—175°.
Angewandte Substanz: 0,7479 g.
Titer . . . . . 0,88795 g Ba
Rücktitriert . . 0,77459 g Ba

Durch CO_2 gesättigt: 0,11336 g Ba = 0,0363 g CO_2 = 4,85% CO_2.

XI. Versuchstemperatur: 175—178°.
Angewandte Substanz: 0,8523 g.
Titer . . . . . 0,88795 g Ba
Rücktitriert . . 0,64922 g Ba

Durch CO_2 gesättigt: 0,23873 g Ba = 0,07645 g CO_2 = 8,97% CO_2.

XII. Versuchstemperatur: 180°.
Angewandte Substanz: 0,8953 g.
Titer . . . . . 0,88795 g Ba
Rücktitriert . . 0,60456 g Ba

Durch CO_2 gesättigt: 0,28339 g Ba = 0,09075 g CO_2 = 10,14% CO_2.

XIII. Versuchstemperatur: 180°.
Angewandte Substanz: 0,7647 g.
Titer . . . . . 1,04767 g Ba
Rücktitriert . . 0,80173 g Ba

Durch CO_2 gesättigt: 0,24594 g Ba = 0,07876 g CO_2 = 10,29% CO_2.

XIV. Versuchstemperatur: 190°.
Angewandte Substanz: 0,7457 g.
Titer . . . . . 0,88795 g Ba
Rücktitriert . . 0,63788 g Ba
Durch CO_2 gesättigt: 0,25007 g Ba = 0,08008 g CO_2 = 10,74% CO_2.

XV. Versuchstemperatur: 190°.
Angewandte Substanz: 0,8672 g.
Titer . . . . . 0,88795 g Ba
Rücktitriert . . 0,59803 g Ba
Durch CO_2 gesättigt: 0,28992 g Ba = 0,09284 g CO_2 = 10,70% CO_2.

XVI. Versuchstemperatur: 200°.
Angewandte Substanz: 0,7644 g.
Titer . . . . . 0,88795 g Ba
Rücktitriert . . 0,63548 g Ba
Durch CO_2 gesättigt: 0,25247 g Ba = 0,08085 g CO_2 = 10,57% CO_2.

XVII. Versuchstemperatur: 200°.
Angewandte Substanz: 0,8638 g.
Titer . . . . . 0,88795 g Ba
Rücktitriert . . 0,58910 g Ba
Durch CO_2 gesättigt: 0,29885 g Ba = 0,0957 g CO_2 = 11,08% CO_2.

XVIII. Versuchstemperatur: 200°.
Angewandte Substanz: 0,9356 g.
Titer . . . . . 0,88795 g Ba
Rücktitriert . . 0,56918 g Ba
Durch CO_2 gesättigt: 0,31877 g Ba = 0,10208 g CO_2 = 10,91% CO_2.

XIX. Versuchstemperatur: 200°.
Angewandte Substanz: 0,7938 g.
Titer . . . . . 1,02707 g Ba
Rücktitriert . . 0,74711 g Ba
Durch CO_2 gesättigt: 0,27996 g Ba = 0,08965 g CO_2 = 11,29% CO_2.

XX. Versuchstemperatur: 210°.
Angewandte Substanz: 0,4321 g.
Titer . . . . . 0,77288 g Ba
Rücktitriert . . 0,61830 g Ba
Durch CO_2 gesättigt: 0,15458 g Ba = 0,04950 g CO_2 = 11,45% CO_2.

XXI. Versuchstemperatur: 220°.
Angewandte Substanz: 0,4989 g.
Titer . . . . . 0,77288 g Ba
Rücktitriert . . 0,59254 g Ba
Durch CO_2 gesättigt: 0,18034 g Ba = 0,05775 g CO_2 = 11,58% CO_2.

XXII. Versuchstemperatur: 250°.
Angewandte Substanz: 0,5894 g.

Titer	0,77288 g Ba
Rücktitriert . .	0,55819 g Ba
Durch CO_2 gesättigt:	0,21469 g Ba = 0,06874 g CO_2 = 11,66% CO_2.

XXIII. Versuchstemperatur: 250°.
Angewandte Substanz: 0,4505 g.

Titer	0,77288 g Ba
Rücktitriert . .	0,59254 g Ba
Durch CO_2 gesättigt:	0,18034 g Ba = 0,05775 g CO_2 = 12,81% CO_2.

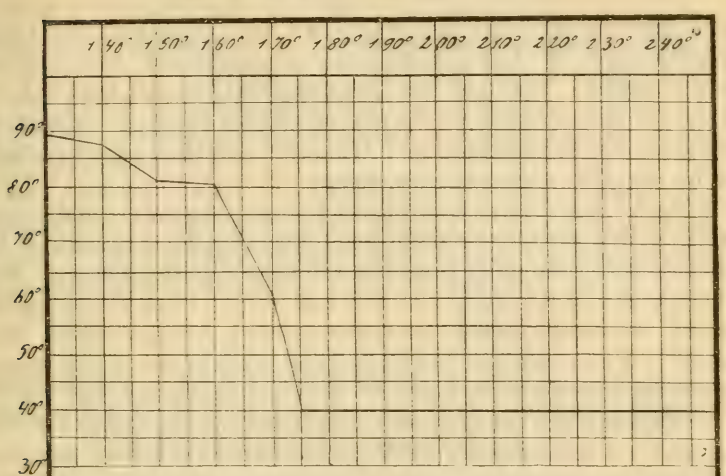
XXIV. Versuchstemperatur: 250°.
Angewandte Substanz: 0,5052 g.

Titer	0,77288 g Ba
Rücktitriert . .	0,56678 g Ba
Durch CO_2 gesättigt:	0,20610 g Ba = 0,06599 g CO_2 = 13,06% CO_2.

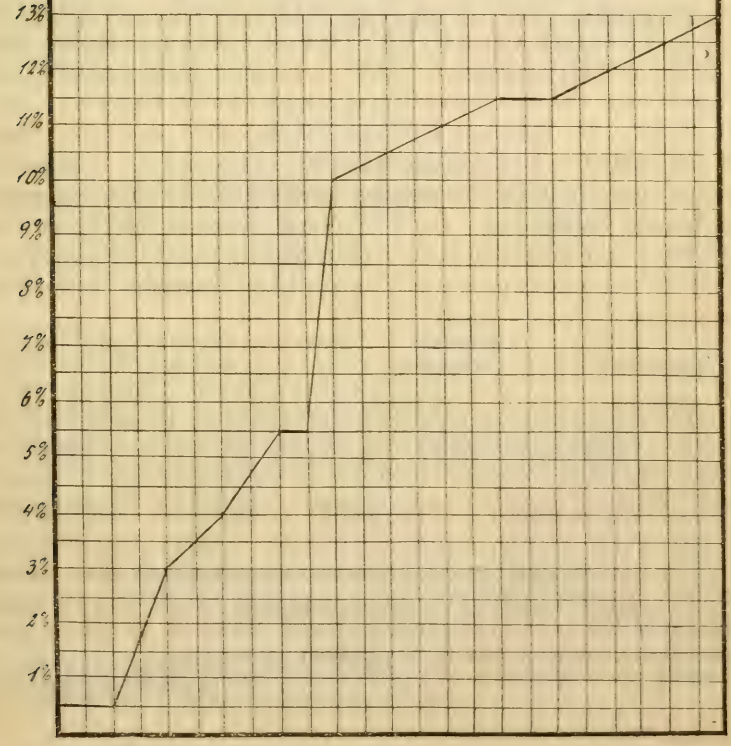
Zusammenstellung der beim pyrolytischen Abbau der Cyklogalliphar-säure zwischen 130—250° erhaltenen Ergebnisse.

Temperatur		Angewandte Substanz	Abgespaltene CO_2	CO_2 in Proz.	$FeCl_3$-Reaktion	Schmp.	Farbe
I.	130°	0,5511	0,00275	0,50	blauviolett	88°	weiß
II.	140°	0,6937	0,00418	0,60	„	87,5°	„
III.		0,4450	0,00275	0,62	„	87,5°	„
IV.	150°	0,8350	0,02563	3,07	schmutzig blauviolett	81°	gelb
V.		0,8471	0,02200	2,60	„	81°	„
VI.	160°	0,9362	0,03080	3,29	„	80,5°	„
VII.		0,8593	0,04070	4,74	„	80,5°	„
VIII.	170°	0,8344	0,04455	5,34	bräunlich bis violett	40°(—79°)	„
IX.		0,8523	0,04950	5,81	„	40°(—79°)	„
X.	172—175°	0,7479	0,03630	4,85	„	40°(—79°)	„
XI.	175—178°	0,8523	0,07645	8,97	„	39—42°	braun
XII.	180°	0,8953	0,09075	10,14	0	39—42°	„
XIII.		0,7647	0,07876	10,29	0	39—42°	„
XIV.	190°	0,7457	0,08008	10,74	0	39—42°	„
XV.		0,8672	0,09284	10,70	0	39—42°	„
XVI.	200°	0,7644	0,08085	10,57	0	39—42°	„
XVII.		0,8638	0,09570	11,08	0	39—42°	„
XVIII.		0,9356	0,10208	10,91	0	39—42°	„
XIX.		0,7938	0,08965	11,29	0	39—42°	„
XX.	210°	0,4321	0,04950	11,45	0	38—42°	„
XXI.	220°	0,4989	0,05775	11,58	0	38—42°	„
XXII.	250°	0,5894	0,06874	11,66	0	38—42°	dunkelbraun
XXIII.		0,4505	0,05775	12,81	0	38—42°	„
XXIV.		0,5052	0,06599	13,06	0	38—42°	„

Kurvenverlauf der Schmelzpunkte.



Kurvenverlauf der Kohlensäureabspaltung.



Wie aus obigem Kurvenverlauf der Schmelzpunkte und der Kohlensäureabspaltung hervorgeht, darf die Umlagerung der Cyklogallipharsäure zu Cyklogallipharsäureketoanhydrid bei 175° als beendet gelten. Während der Schmelzpunkt in dem Intervall von 170—175° unvermittelt rasch auf 40° fällt, steigt die Menge der abgespaltenen Kohlensäure von 175—180° plötzlich um etwa 100% der bis zu 170° abgespaltenen Menge.

Nach den vorstehend mitgeteilten Analysen und deren tabellarischen Zusammenstellungen[1]) beginnt die Abspaltung von Kohlensäure, wenn auch zunächst nur erst in geringer Menge, beim Erhitzen der Cyklogallipharsäure auf 130°. Der Schmelzpunkt des im Zersetzungsgefäß zurückbleibenden Körpers sinkt dabei auf 88°. Unter allmählicher Steigerung erreicht die Menge der abgespalteten Kohlensäure bei 170° bereits den Betrag von 5—6%.

Während der Schmelzpunkt des Reaktionsproduktes bei 160° (mit 80,5°) demjenigen der Cyklogallipharsäure (89°) noch sehr nahe liegt, sinkt er für das von 170° ab entstehende Produkt unvermittelt auf etwa 40°. Die bei 175° noch wahrnehmbare Eisenchloridreaktion des Reaktionsproduktes verschwindet bei 180° völlig. Der Uebergang der Cyklogallipharsäure zu dem Cyklogallipharsäureketoanhydrid, dessen Entstehung eine CO_2-Abgabe von 6,55% erfordern würde, vollzieht sich sonach in dem Temperaturintervall von 170—175°. Bei höherem Erhitzen bis auf 178° steigt die Menge der abgespalteten Kohlensäure dann um weitere 3%. Gleichzeitig nehmen nunmehr die im Zersetzungsgefäß zurückbleibenden Produkte eine braune Färbung an. Bei 250° (vergl. Analyse XXIV) wird der Höchstwert an abgespaltenem Kohlendioxyd mit 13,06% erreicht: ein Wert, der dem nach der Theorie zu erwartenden fast gleichkommt.

	Gefunden:	Berechnet für $C_{21}H_{36}O_3$—CO_2:
Abgespaltene CO_2:	13,06	13,09%

Früher schon war bei diesen Versuchen die Beobachtung gemacht worden, daß dabei ein Körper in schönen, haarfeinen Nadeln nach den kälteren Teilen des Zersetzungsgefäßes sublimiert. Dieses Produkt besteht nach unseren neuerlichen Feststellungen

[1]) Eine Anzahl der angeführten Analysen wurde durch meinen früheren Assistenten, Herrn Anstaltsapotheker R. Richter, Großschweidnitz bei Löbau, ausgeführt, dessen Mitarbeit an diesen mühsamen Bestimmungen hier noch dankend gedacht sei.

H. Kunz-Krause.

lediglich aus Cyklogallipharol; denn es besaß nach dem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol den Schmelzpunkt 46°.

Die der Theorie entsprechenden oder doch ihr nahekommenden Werte der Analysen XXIII und XXIV konnten nur dadurch erhalten werden, daß das Zersetzungsgefäß vollständig in die Heizflüssigkeit eingesenkt wurde.

Beim Erhitzen der Cyklogallipharsäure im Oelbade auf Temperaturen über 250° entweichen anfangs cumolartig riechende Kohlenwasserstoffe; höher erhitzt tritt völlige Zersetzung der Cyklogallipharsäure in flüchtige Kohlenwasserstoffe und Kohlendioxyd ein.

Die Ergebnisse der in den letzten drei Mitteilungen[1]) bekannt gegebenen Untersuchungen über die Abbauprodukte der Cyklogallipharsäure lassen sich in folgende Sätze zusammenfassen.

1. Konzentrierte Schwefelsäure ist sowohl bei gewöhnlicher Temperatur, wie auf dem Wasserbade ohne Einwirkung auf Cyklogallipharsäure.

2. Beim Erhitzen der Cyklogallipharsäure mit konzentrierter Schwefelsäure auf 125—130° entsteht Cyklogallipharsäureketoanhydrid:

$$C_{20}H_{34}\begin{matrix}OH\\CO\\OH\end{matrix}$$

während beim Erhitzen auf 180° Cyklogallipharol

$$C_{20}H_{35}.OH$$

bezw. Cyklogallipharon

$$C_{19}H_{36}.CO$$

gebildet wird.

Beim Erhitzen über 180° tritt zunächst Verharzung, über 200° schließlich Verkohlung ein.

3. Die Bildung einer Sulfonsäure bei der Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure auf Cyklogallipharsäure findet nicht statt.

4. Bei der trockenen Destillation der Cyklogallipharsäure mit Kaliumbisulfat entsteht neben ungesättigten Kohlenwasserstoffen und Acrolein in der Hauptsache Cyklogallipharol; neben diesem konnte in geringen Mengen ein

[1]) Dieses Archiv 248 (1910), S. 294, 398; vergleiche auch dieses Archiv 242 (1904), S. 287; 245 (1907), S. 28.

Phenol erhalten werden, das voraussichtlich identisch ist mit dem 1—3—4 (m-) Xylenol:

$$C_6H_3 \begin{cases} CH_3 & (1) \\ CH_3 & (3) \\ OH & (4) \end{cases}$$

5. Die Cyklogallipharsäure erleidet durch Ferrichlorid in alkoholischer Lösung weder bei gewöhnlicher Temperatur noch auf dem Wasserbade eine Veränderung.

6. Chromsäure führt die Cyklogallipharsäure in harzartige Produkte über.

7. Wasserstoffsuperoxyd ist auf die alkoholische Lösung der Cyklogallipharsäure ohne nachweisbare Einwirkung.

Bei der Oxydation der Cyklogallipharsäure mit Wasserstoffsuperoxyd in alkalischer Lösung ist der Verlauf der Reaktion von der Dauer der Einwirkung und der Menge des verwendeten Oxydationsmittels abhängig.

Bei gelinder Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd wird aus dem Molekül der Cyklogallipharsäure lediglich ein $=C=C-C\equiv$ Komplex in Form von Acrolein: $CH_2=CH-C\overset{\overset{O}{\|}}{-}H$ abgespalten und die Cyklogallipharsäure infolgedessen zu Cyklomesogallipharsäure $C_{18}H_{34}O_3$ abgebaut.

Eine länger fortgesetzte und damit tiefer greifende Einwirkung des Wasserstoffsuperoxydes bedingt dagegen einen weiteren Abbau der Cyklogallipharsäure, wobei an Stelle der als Zwischenstufe des Abbaues der Cyklogallipharsäure auftretenden Cyklomesogallipharsäure:

Gallipharsäure $C_{16}H_{32}O_2$

und N.-Buttersäure entstehen.

8. Bei der Einwirkung von Kaliumpermanganat auf Cyklogallipharsäure in alkalischer Lösung entstehen

1. Gallipinsäure: eine neue Tetradecylsäure $C_{14}H_{28}O_2$ mit dem Schmelzpunkt 49°,
2. Gallipharsäure: eine Hexadecylsäure $C_{16}H_{32}O_2$ mit dem Schmelzpunkt 57,5°,
3. Polycyklopharsäure: $C_{30}H_{60}O_5$ mit dem Schmelzpunkt 35°,
4. rotes harzartiges Resocyklopharol: $C_{15}H_{24}O_3$ mit dem Schmelzpunkt 93°;

ferner treten als Nebenprodukte N.-Buttersäure, Oxalsäure und Glyzerin auf.

9. Die Gallipharsäure bildet neben neutralen Salzen auch saure Salze.

Untersucht wurden folgende Salze:

1. das neutrale Kaliumsalz . $C_{16}H_{31}O_2K$
2. das saure Kaliumsalz . . . $C_{16}H_{31}O_2K . C_{16}H_{32}O_2$
3. das neutrale Natriumsalz $C_{16}H_{31}O_2Na$
4. das neutrale Baryumsalz $(C_{16}H_{31}O_2)_2Ba$
5. das saure Baryumsalz . . . $(C_{16}H_{31}O_2)_2Ba . (C_{16}H_{32}O_2)_2$
6. das neutrale Calciumsalz . $(C_{16}H_{31}O_2)_2Ca$
7. das saure Calciumsalz . . . $(C_{16}H_{31}O_2)_2Ca . (C_{16}H_{32}O_2)_2$
8. das neutrale Cadmiumsalz $(C_{16}H_{31}O_2)_2Cd$
9. das saure Cadmiumsalz . $(C_{16}H_{31}O_2)_2Cd . (C_{16}H_{32}O_2)_2$
10. das neutrale Silbersalz . . $C_{16}H_{31}O_2Ag$
11. das saure Silbersalz . . . . $2\,C_{16}H_{31}O_2Ag . C_{16}H_{32}O_2$
12. das neutrale Kupfersalz . $(C_{16}H_{31}O_2)_2Cu$
13. das saure Kupfersalz . . . $(C_{16}H_{31}O_2)_2Cu . C_{16}H_{32}O_2$
14. das neutrale Eisensalz . . $(C_{16}H_{31}O_2)_3Fe$
15. das Bleisalz . . . . . $10\,(C_{16}H_{31}O_2)_2Pb . Pb(OH)_2$.

10. Der systematisch durchgeführte pyrolytische Abbau der Cyklogallipharsäure hat ergeben, daß deren Uebergang in Cyklogallipharsäureketoanhydrid

$$\begin{matrix} C_{20}H_{31}\!<\!OH \\ C_{20}H_{31}\!<\!CO \\ \qquad\quad\;\; OH \end{matrix}$$

in dem Temperaturintervall von 170—175° vor sich geht, und daß das zweite Spaltungsprodukt: Cyklogallipharol bezw. Cyklogallipharon $C_{20}H_{36}O$ bei Temperaturen von 180 bis 250° entsteht.

Beim Erhitzen der Cyklogallipharsäure auf Temperaturen über 250° entweichen anfangs cumolartig riechende Kohlenwasserstoffe; höher erhitzt, tritt völlige Zersetzung der Cyklogallipharsäure in flüchtige Kohlenwasserstoffe und Kohlendioxyd ein.

Die Untersuchung der Cyklogallipharsäure wird fortgesetzt.

Dresden, im November 1910.

Verzeichnis

über Band 248 des Archivs der Pharmazie (Jahrgang 1910.)

I. Autorenverzeichnis.

A.

Auernhammer, W., s. Feist, K. 520.
Autenrieth, W. u. Beuttel, F., Ueber die Bestimmung des Phenols, Salicylalkohols, der Salicylsäure und p-Oxybenzoësäure als Tribromphenolbrom 112.

B.

Badermann, G., Kultur offizineller Pflanzen in den Deutschen Schutzgebieten 257.
Beckel, A., Oxylupanin 451.
Beuttel, F., s. Autenrieth, W. 112.
Bierling, E., Pape, K. und Viehoever, A., Wertbestimmung der Cocablätter 303.

E.

Ekecrantz, Th. und Lundström, E., Zur Kenntnis des Wachsöles 500.

F.

Feist, K., Spaltung razemischer Cyanhydrine durch Emulsin 101.
Derselbe u. Auernhammer, W., Ueber Eisenseifen 520.
Derselbe u. Hochstätter, M., Ueber Liquor Aluminii acetici 525.
Focke, C., Die kurzseitige Injektionsmethode der physiologischen Digitalis- und Strophanthusprüfung 345.
Derselbe, Betrachtung der neueren in- und ausländischen Arbeiten über die Digitalisprüfung 365.
Derselbe, Internationales betr. Digitalis-Valor und Pharmakopöe 375.
Frerichs, G., Beiträge zur Kenntnis des Berberins, Berberrubin 276.

G.

Gadamer, J., s. Voß, A. 43.
Derselbe, Ueber Corydalisalkaloide 204.
Derselbe, Ueber Dihydroberberin 670.
Derselbe, Corydalisalkaloide (r-Corydalin, Phenylberberine) 681.
Gaebel, G. O., Beiträge zur Kenntnis des Corycavins 207.

H.

Heiduschka, A. u. Scheller, E., Zur Kenntnis des Retens 89.
Henzerling, C., Aethyl-Kreatinin 594.
Hochstätter, M., s. Feist, K. 525.

I.

Itallie, L. van, Die Blausäure in der Gattung Thalictrum 251.
Derselbe und Kerbosch, M., Zusammensetzung des Opiums 609.
Dieselben, Opiumzucht im Norden Chinas 614.

J.

Johann U., s. Oesterle, O. A. 476, 492.
Jenzer, R., s. Tunmann, O. 514.

K.

Kahan, M., Benin-Copal 433.
Derselbe, Accra-Copal 443.
Keller, O., Untersuchungen aus der Gruppe der Helleboreen 463.
Derselbe, Ueber neue Delphinium-Basen 468.
Kerbosch, M. G. J. M., Bildung und Verbreitung der Alkaloide in Papaver somniferum 536.
Derselbe, s. van Itallie, L. 609, 614.
Koldewijn, H. B., Uebergang von Arzneimitteln in die Milch 623.
Kunz - Krause, H. und Manicke, P., Ueber einige Salze der Gallipharsäure 294.
Dieselben, Ueber den Abbau der Cyklogallipharsäure durch Oxydationsmittel 398.
Dieselben, Ueber den pyrolytischen Abbau der Cyklogallipharsäure 695.
Kunze, G., Methyl-, Dimethyl- und Trimethyl-Kreatinin 578.

L.

Lundström, E., s. Ekecrantz, Th. 500.

M.

Mannich, C., Studien in der Reihe des Adrenalins 127.
I. Derivate des 3,4-Dimethoxystyrols. 136.
II. Derivate des Isoeugenolmethyläthers 151.
III. Derivate des 3,4-Methylendioxystyrols 156.
IV. Derivate des Isosafrols 166.
Meininger, E., Beiträge zur Kenntnis einiger Gummiarten 171.
Müller, O., s. Tröger, J. 1.

O.

Oesterle, O. A. u. Johann, U., Ueber die sogenannte Methylchrysophansäure 476.
Dieselben, Zur Kenntnis der Chrysophansäure 492.

P.

Pape, K., s. Bierling, E. 303.
Prochnow, A., Bestimmung des Fettgehaltes in Kakao und in Schokolade 81.

R.

Rosenthaler, L., Spaltung des Amygdalins durch Emulsin 105, 534.
Derselbe, Titrimetrische Bestimmung der Blausäure in Benzaldehydcyanhydrin 529.

S.

Schaer, Ed., Alkaloidreaktionen mit Perhydrol 458.
Scheller, E., s. Heiduschka, A. 89.
Schenck, M., Ueber das Glykocyamin und das Glykocyamidin 376.
Schmidt, E., Ueber das Kreatinin 568.
Derselbe, Ueber die Alkaloide der Samen von Datura Metel 641.
Derselbe, s. auch Kunze, G. und Henzerling, C. 578, 594.
Schwantke, A., Beitrag zur krystallographischen Kenntnis der Salze des Methylguanidins. 390.
Solereder, H., Stammpflanze der chinesischen Droge Tai-tsa-ju 652.
Steinbrecher, E., s. Gadamer, J. 686.

T.

Troeger, J. und Müller, O., Beiträge zur Kenntnis der Angosturaalkaloide 1.
Trunkel, H., Einfaches Verfahren zur Gewinnung der Ellagsäure 202.
Tschirch, A. und Werdmüller, J. O., Honduras-balsam 420.
Dieselben, Notiz über den Cabureibabalsam 431.
Tunmann, O., Untersuchungen über die Sekretbehälter einiger Myrtaceen, speziell über ihren Entleerungsapparat 23.
Derselbe, Ueber die Alkaloide in Strychnos Nux vomica während der Keimung 644.
Derselbe und Jenzer, R., Anatomie der Blüten von Pilocarpus pennatifolius und Erythroxylon Coca 514.

V.

Vanino, L., Bologneser Leuchtsteine 616.
Derselbe und Zumbusch, E., Ueber Wismut 665.
Viehoever, A., s. Bierling, E. 303.
Voß, A. und Gadamer, J., Ueber Isomerien bei den vom Tetrahydroberberin abgeleiteten Ammoniumverbindungen 43.

W.

Weinland, R. F., Ueber das in der früher offizinellen Ferriacetatlösung enthaltene basische Ferriacetat 337.
Werdmüller, J. O., siehe Tschirch, A. 420, 431.
Willner, M., Loango-Copal 265.
Derselbe, Sierra-Leone-Copal 285.

Z.

Zumbusch, E., s. Vanino, L. 665.

II. Sachverzeichnis.

A.

Acacia arabica, Gummi 189.
—, horrida, Gummi 182.
—, pycnantha, Gummi 172.
Accra-Copal s. Copal 443.
Acetaldehydcyanhydrin, Spaltung 102.
Acetoveratron 137; — Reduktionsprodukt 138; — Pinakon 139; — Carbinol 139; — Chlorid des Carbinols 141; — Aethyläther des Carbinols 141.
Adrenalin, Studien 127; — 3,4-Dimethoxystyrol 136; — Derivat des Isoeugenolmethyläthers 151; — Derivate des 3,4-Methylendioxystyrols 156.
—, Dimethyläther 146; — Verhalten gegen HJ 146.
—, Methylenäther 160.
— —, Methyläther 164.
—, Trimethyläther 148; — Verhalten gegen HJ 149; — N-Methyladrenalin-Trimethyläther 150.
Aethylkreatinin 594; — Salze 596; — Oxydation mit $KMnO_4$ 600; — Spaltung durch $Ba(OH)_2$ 604; — Einwirkung von Jodäthyl 607; — Einwirkung von Jodmethyl 608.
Alkaloide, Bildung und Verbreitung in Papaver somniferum 538.
— in Strychnos Nux vomica während der Keimung 644.
Alkaloidreaktionen mit Perhydrol 458.
Alkohol, Uebergang in die Milch 633.
Amygdalin, Spaltung durch Emulsin 105, 534.
Angosturaalkaloide 1; — Gewinnung und Trennung 2; — Abbauversuche des Galipins 6; — Abbauversuche des Galipidins 26.
Antimon, Uebergang in die Milch 628.
Aquilegia vulgaris, Alkaloide 466.
Arabinsäure 175, 185.
—, Acetylderivat 177.
Arterenol, Trimethyläther 150.
Arzneimittel, Uebergang in die Milch 623; — Quecksilber 625; — Blei 626; — Antimon 628; — Zink 630; — Wismut 631; — Lithium 632; — Alkohol 633; — Morphin 634; — Chinin 635; — Cytisin 636; — Aspirin, Salicylsäure 637; — Urotropin 638; — Phenolphthalein 639; — Fluorescein 639.
Aspirin, Uebergang in die Milch 637.

B.

Benin-Copal s. Copal 433.
Benzaldehydcyanhydrin 111
—, Bestimmung der Blausäure 529.
Berberin, s. Tetrahydroberberin 43, Berberrubin 276, Dihydroberberin 670 und Phenylberberin 681.
Berberrubin 276; — Darstellung 280; — Hydrochlorid, Sulfat 282; — Hydroberberrubin 283; — Ueberführung in Berberin 284.
Bittermandelwasser, Blausäurebestimmung 532.
Blausäure in der Gattung Thalictrum 251.
—, Bindungsform in Thalictrum 255.
—, Bestimmung in und neben Benzaldehydcyanhydrin 529.
Blei, Uebergang in die Milch 626.
Bologneser Leuchtsteine 616.

C.

Cabureibabalsam 431; — Benzoesäure 431; — Resinotannol, Vanillin 432.
Caltha palustris, Alkaloide 466.
Canadin d- und l- 56; — Einwirkung von Jodäthyl 59; — razemische Canadinäthyljodide 61; — Canadinäthylchlorid 63; — — α- und β-Verbindung 63; — Canadinäthylnitrate 65; — — α- und β-Verbindung 65; — Umwandlung der α- in β-Verbindung 67.
Chinin, Uebergang in die Milch 635.
Chrysophansäure, Methylierungsprodukte 478, 492.
Cinnamein aus Hondurasbalsam 424, 428.
Cocablätter, Wertbestimmung 303.
Copal-Accra 443; — Löslichkeit, Destillation 443; — Accracopalsäure 444; — α-Accracopalolsäure 445; — β-Accracopalolsäure 446; — α- und β-Accracopalensäure 447; — α- und β-Accracopaloresen 448; — Accracopalinsäure 449; — γ-Accracopaloresen 449; — quantitative Zusammensetzung 450.
Copal-Benin 433; — Löslichkeit 433; — Destillation 434; — Benincopalsäure 435; — α-Benincopalolsäure 436; — β-Benincopalolsäure 437; — Benincopalensäure 437; — α-Benincopaloresen 438; — β-Benincopaloresen 439; — α- und β-Benincopalinsäure 440; — γ-Benincopaloresen 441; — quantitative Zusammensetzung 442.
Copal-Loango 265; — Löslichkeit 265; — trockene Destillation 266; — α-Loangocopalsäure 269; — β-Loangocopalsäure 270; — Loangocopalolsäure 271; — α-Loangocopaloresen 272; — Loangocopalinsäure 273; — β-Loangocopaloresen 274.
Copal-Sierra-Leone 285; — Löslichkeit 285; — Leonecopalsäure 286; — Leonecopalolsäure 288; — α-Leonecopaloresen 289; — Leonecopalinsäure 290; — β-Leonecopaloresen 291.
Corycavamin 213.
Corycavin 207; — Darstellung 217; — Eigenschaften 221; — Salze 223; — Nachweis einzelner Gruppen 224; — erschöpfende Methylierung 228; — Corycavinmethin 229; — Corycavinmethinmethyljodid 231; — stickstofffreies Spaltungsprodukt 232; — Behandlung mit Zinkstaub und Salzsäure 234; — —, Untersuchung der Reduktionsprodukte 236; — Oxydation des Corycavinmethins mit $KMnO_4$ 244; — — Säure 248.
Corydalin-r 681.
Corydalisalkaloide 204.
—, ein neues Alkaloid 249.
Cyanhydrine, Spaltung durch Emulsin 101; — Isobutylaldehydcyanhydrin 103; — Acetaldehydcyanhydrin 102; — Zimmtaldehydcyanhydrin 104.

Cyklogallipharsäure, Abbau 398; — Verhalten gegen Eisenchlorid 398; — Verhalten gegen Chromsäure 399; — Verhalten gegen Wasserstoffsuperoxyd 400; — Cyklomesogallipharsäure 404; — Verhalten gegen $KMnO_4$ 406; — Polycyklopharsäure 410; — Gallipinsäure 412; — Resocyklopharol 414; — Oxalsäure, Buttersäure 418; — Glyzerin 419.
—, pyrolytischer Abbau 695; — Destillation mit $KHSO_4$ 696; — Verhalten gegen H_2SO_4 697; — methodischer pyrolytischer Abbau 699; — Zusammenstellung der Ergebnisse 704; — Ergebnisse der letzten drei Mitteilungen 707.
Cyklomesogallipharsäure 404.
Cytisin, Uebergang in die Milch 636.

D.

Datura Metel, Alkaloide der Samen 641.
Delphinin 474.
Delphiniumbasen, neue 468.
Delphinium Consolida, Alkaloide 467, 469.
Digitalisprüfung, physiologische, durch die kurzseitige Injektionsmethode 345; — die Tiere 346; — Herstellung der zu prüfenden Lösungen 346; — Normalwert und Testpräparat 347; — Untersuchungsraum und Instrumentarium 350; — Technik am Tiere 351; — Humanität der Methode 352; — die optimale Temperatur 355; — Dosengröße und Reaktionszeit 357; — die Resorption 358; — Beispiele 359; — Beobachtung der Durchschnittszeit 363.
—, Betrachtung der neueren in- und ausländischen Arbeiten 365.
—, Internationales über Digitalisvalor und Pharmakopöe 375.
Dihydroberberin 670; — Nachweis von dessen Existenz 670; — Chlorhydrat 678; — freie Base 678; — Spaltungsversuche 678; — Jodmethylate 680; — physiologische Prüfung 681.
Dimethoxystyrol-3,4 142; — Dibromid 142; — Bromhydrin 143.
—, Derivate 136.
Dimethylguanidin 574, 587.
Dimethylkreatinin 576, 588; — Salze 589; — Oxydation mit $KMnO_4$ 589.
Distyrol aus Hondurasbalsam 426, 430.

E.

Eisenseifen 520.
Emodinmethyläther aus käuflicher Chrysophansäure 481; — Diacetylverbindung 484; — Propionylverbindung 485; — Dibenzoylverbindung 489; — Einwirkung von Zinkstaub 490; — identisch mit Physcion 490.
Emulsin, Einwirkung auf Acetaldehydcyanhydrin 102; — auf Amygdalin 105; — auf Isobutylaldehydcyanhydrin 103; — auf Zimmtaldehydcyanhydrin 104.
Erythroxylon Coca, Anatomie der Blüte 517.
Eugeniaarten, Sekretbehälter 36.

F.

Ferriacetat, basisches 337.
Ferriacetatlösung, offizinelle, das darin enthaltene Basisch-Ferriacetat 337.
Fluorescein, Uebergang in die Milch 639.

G.

Galipidin 20; — Abbauversuche 20; —, — Veratrumsäure 21; — Pyridin, Ameisensäure etc. 22.
Galipin 6; — Abbauversuche 6; Oxdation mit $K_2Cr_2O_7$ und H_2SO_4 7; —, — Veratrumsäure 9; — Oxydation mit $KMnO_4$ in neutraler Lösung 13; — abgekürzte Oxydation mit $KMnO_4$ 16.
Gallipharate 294.
Gallipharsäure, Salze 294.
Gallipinsäure 412.

Glykocyamidin 376; — Darstellung 380; — Methylglykocyamidin 383.
Glykocyamin 376.
Guanidin, methyliertes 574, 587. —, Methyl-, Aethyl- 601.
Gummiarten 171; — von Acacia pycnantha 172; — —, Arabinsäure 175; — —, Hydrolyse 178; — von Acacia horrida 182; — —, Arabinsäure 185; — —, Hydrolyse 186; — von Acacia arabica 189; — — Hydrolyse 191; — von Melia Azadirachta 193; — —, Hydrolyse 195; — Stickstoffgehalt der Gummi 197; — Uebersicht 200.

H.

Helleboreen, Untersuchung 463.
Helleborus niger, Bestandteile 465.
Helleborus viridis 465.
Honduran 425.
Hondurasbalsam 420; — heller 421; — Zimmtsäure, Honduroresinol 422; — Honduroresen 423; — Cinnameïn 424; — Honduran 425; — Zimmtalkohol, Distyrol 426; — dunkler 427; — Zimmtsäure 427; — Honduresinol 427; — Cinnamcïn 428; — Hondurol 429; Phenylpropylalkohol, Distyrol 430.
Hondurol 429.
Hydroberberin, s. Tetrahydroberberin 43.

I.

Isoadrenalin, Dimethyläther 144. —, Methylenäther 159.
Isobutylaldehydcyanhydrin, Spaltung 103.
Isoeugenolmethyläther 151; — Dibromid 151; — Bromhydrin 152; — — Einwirkung von Methylamin 152; — Aufspaltung der Base durch HJ 153; — — Einwirkung von Dimethylamin 156.
Isosafrol, Derivate 166; — Dibromid 166; — Bromhydrin 167; — Isosafroloxyd 167; — —, Einwirkung von Methylamin 167; — —, Einwirkung von Dimethylamin 169; — Methyläther des β-Methyladrenalinmethylenäthers 170.

K.

Kakao, Bestimmung des Fettgehaltes 81.
Kakaofett, Prüfung 85.
Kodein, Identifizierung 543.
Kreatinin 568; — Isomerien 569; — Aethyl- 572, 594; — Methyl- 573, 580; — Dimethyl- 576, 588; — Trimethyl- 577, 592.
Kreatininsilber 576.
Kresol-o, Bestimmung 126.
Kresol-p, Bestimmung 123.

L.

Leuchtsteine, Bologneser 616.
Liquor Aluminii acetici 525.
Lithium, Uebergang in die Milch 632.
Loango-Copal, s. Copal 265.

M.

Mandelsäurenitrilglykosid 105.
Melia Azadirachta, Gummi 193.
Methyladrenalin-N, Trimethylaether 150.
Methyladrenalinmethylenäther-Methyläther 170.
Methylchrysophansäure, sogenannte 466; — Emodinmethyläther daraus 481.
Methylendioxystyrol-3,4 156; — Dibromid 157; — Bromhydrin 157; — — Einwirkung von Methylamin 157; — Methylenäther des Isoadrenalins 159; — Methylenäther des Adrenalins 160; — Einwirkung von Dimethylamin 161; — Methyläther des Adrenalinmethylenäthers 162.
Methylglykocyamidin 382; — Oxydation 386; — Methylguanidin 386; — Konstitution 389.
Methylguanidin 386, 390; — krystallographische Eigenschaften 390.

Methylkreatinin 573, 580; — Salze 580; — freies 582; — Spaltung durch $Ba(OH)_2$ 584; — Oxydation durch $KMnO_4$ 586.
Milch, Uebergang von Arzneimitteln 623.
Morphin, Identifizierung 544. —, Uebergang in die Milch 634.
Myrtaceen, Sekretbehälter 23; — Pimenta offic. 25; — Nelken 35; — Nelkenblätter 35; — Eugenia australis 36; — E. capparidifolia 36; — E. dysenterica 37; — E. apiculata 39; — Zusammenfassung 39; — Figurenerklärung 41.

N.

Narcein, Identifizierung 542.
Narkotin, Identifizierung 541.
Nelken, Sekretbehälter 35.
Nelkenblätter, Sekretbehälter 35.

O.

Opium, Beiträge zur Zusammensetzung 609. —, Zucht im Norden Chinas 614.
Opiumalkaloide, Bildung und Verbreitung in Papaver somniferum 538; — Identifizierung 540; — Brechungsindex 544; — Nachweis nebeneinander 550; — Pflanzen ohne Stickstoffnahrung 562; — quantitativer Teil 563.
Oxybenzoesäure-p, Bestimmung 122.
Oxylupanin 451; — Aurat 452; — Reduktion zu Lupanin 453.
Oxyberberin, Behandlung mit Magnesiumjodäthyl 686; — Einwirkung von Phenylmagnesiumbromid 688.

P.

Papaver somniferum, Verbreitung und Bildung der Alkaloide 536; — der Same 554; — die junge Pflanze 555.
Papaverin, Identifizierung 541.
Pflanzen, offizinelle, deren Kultur in den deutschen Schutzgebieten 257.
Phenol, Bestimmung 118.
Phenolphthalein, Uebergang in die Milch 639.
Phenylberberin 688; — Chloraurat 690; — saures Sulfat; — Nitrat 691; — Reduktion 691; — Phenyltetrahydroberberin 691; — Phenyldihydroberberin 692; — — — Oxydation 692; — Isophenylberberin 692; — — Chloraurat 693; — — Reduktion 695.
Phenylpropylalkohol aus Hondurasbalsam 430.
Physcion, identisch mit Emodinmethyläther 490.
Pilocarpus pennatifol., Anatomie der Blüte 514.
Pimenta offic., Sekretbehälter 25.
Polycyclogallipharsäure 410.

Q.

Quecksilber, Uebergang in die Milch 625.

R.

Resocyklopharol 414.
Reten 89; — Tetrabromreten 91; — Tetrabromretenchinon 92; — Retenchinoxaline 93; — Tetrabromretenchinon und Phenyl- und Naphthylhydrazin 94; — Semicarbazone 97; — Amidoguanidine 98; — Mononitrotribromretenchinon 99.

S.

Salicylalkohol, Bestimmung 121.
Salicylsäure, Bestimmung 120. —, Uebergang in die Milch 637.
Saligenin, Bestimmung 121.
Schokolade, Bestimmung des Fettgehalts 81.
Sekretbehälter der Myrtaceen und deren Entleerungsapparat 23.
Sierra-Leone-Copal, s. Copal 265, 285.
Strophanthusprüfung, physiologische 345; — — s. Digitalisprüfung 345 u. f.
Strychnos Nux vomica, Verhalten der Alkaloide während der Keimung 644.

T.

Tai-tsa-ju, Stammpflanze 658.
Tetrahydroberberin, Isomerien der Ammoniumverbindungen 43; — Darstellung 55; — Spaltung in d- und l-Canadin 56; — Hydroberberinäthyljodid 68; — Hydroberberinäthylbisulfat 68; — Ammoniumbase 69; — Aethylhydroberberin-Link 70; — Aethylanhydrobase 74; — β-Chlorid der Aethylammoniumbase 77; — β-Aethylammoniumbase 79.
Thalictrum aquilegifolium, Verteilung der Blausäure 251.
Thalictrumarten, blausäureliefernde 256.
Thebain, Identifizierung 543.
Tribromphenolbrom 117.
Trimethylguanidin 576, 590.
Trimethylkreatinin 577, 592.
Trioxymethylanthrachinontrimethyläther aus Chrysophansäure 478.

V.

Vanillin im Cabureibabalsam 432.
Veratrumsäure aus Galipin 13; — aus Galipidin 21.

W.

Wachsöl 500; — Eigenschaften 505; — Bestandteile 506; — Handelsware 511.
Wismut 665.
—, Uebergang in die Milch 631.
Wismuthydroxyd, Darstellung 665.
Wismutoxydul, Darstellung, vermeintliche 667.

Z.

Zimmtaldehydcyanhydrin, Spaltung 104.
Zimmtalkohol aus Honduras-balsam 426.
Zimmtsäure aus Honduras-balsam 422, 427.
Zink, Uebergang in die Milch 630.

Börsenbuchdruckerei Denter & Nicolas, Berlin C.

New York Botanical Garden Library
3 5185 00274 5568